

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Eliquis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 2,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 51 mg laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Gular, kringlóttar töflur (6 mm í þvermál) merktar með 893 á annarri hliðinni og 2½ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥ 75 ára, háþrýstingi, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur $\geq$ II).

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 fyrir sjúklinga með lungnasegarek og hvíult blóðfræðilegt ástand).

Börn

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp): valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af apixabani er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrsta skammtinn á að taka 12-24 klst. eftir að skurðaðgerð lýkur.

Læknar þurfa að íhuga hugsanlega kosti segavarnarforvarnar gegn bláæðasegareki fyrr sem og hættu á blæðingu eftir skurðaðgerð þegar tími lyfjagjafar er ákveðinn innan þessa tímaramma.

Sjúklingar sem fara í valfrjáls mjaðmarliðskipti
Ráðlögð meðferðarlengd er 32-38 sólarhringar.

Sjúklingar sem fara í valfrjáls hnéliðskipti
Ráðlögð meðferðarlengd er 10-14 sólarhringar.

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF)

Ráðlagður skammtur af apixabani er 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring.

Skammtaminnkun

Ráðlagður skammtur af apixabani er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif ótengt lokusjúkdómi (NVAF) og a.m.k. tvo eftirtalinna þátta: aldur ≥ 80 ára, líkamsþyngd ≤ 60 kg eða kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l).

Meðferðin er til langframa.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET) hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af apixabani til meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferðar við lungnasegareki er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, en eftir það 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Samkvæmt fyrirliggjandi meðferðarleiðbeiningum ætti takmörkuð tímalengd meðferðar (ekki skemmri en 3 mánuðir) að byggja á skammvinnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka, rúmlegu).

Ráðlagður skammtur af apixabani sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki er 2,5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Þegar lyfið er notað sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki skal hefja meðferð með 2,5 mg skammti tvisvar á sólarhring að lokinni 6 mánaða meðferð með apixabani með skammtastærðinni 5 mg tvisvar á sólarhring, eða meðferð með öðru segavarnarlyfi, eins og fram kemur í töflu 1 hér að neðan (sjá einnig kafla 5.1).

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar (forvörn gegn bláæðasegareki (VTET))

	Skammtaáætlun	Hámarks dagskammtur
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	10 mg tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana	20 mg
	eftir það 5 mg tvisvar á sólarhring	10 mg
Forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	2,5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg

Tímalengd heildarmeðferðar skal vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi meðferðar og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum

Meðferð með apixabani hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára á að hefja eftir minnst 5 daga upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar (sjá kafla 5.1).

Meðferð með apixabani hjá börnum byggist á skömmtum sem eru aðlagðir að þyngd. Ráðlagður skammtur af apixabani hjá börnum sem vega ≥ 35 kg er sýndur í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar fyrir meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum sem vega ≥ 35 kg (eftir upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar)

	Dagar 1-7		Dagur 8 og eftir það	
Líkamsþyngd (kg)	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag
≥ 35	10 mg tvisvar á dag	20 mg	5 mg tvisvar á dag	10 mg

Sjá leiðbeiningar í samantekt á eiginleikum Eliquis kynnis í hylkjum sem á að opna og Eliquis húðaðs kynnis í skammtapökum fyrir sjúklinga sem vega < 35 kg.

Samkvæmt meðferðarleiðbeiningum fyrir bláæðasegarek hjá börnum á lengd heildarmeðferðar að vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi af meðferð og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Gleymdir skammtar hjá fullorðnum og börnum

Morgunskammt sem gleymst hefur að taka á að taka um leið og tekið er eftir því og hann má taka um leið og kvöldskammtinn. Kvöldskammt sem gleymst hefur að taka má aðeins taka sama kvöld, sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta næsta morgun. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka venjulegan skammt tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Skipt um lyf

Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar yfir í Eliquis (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt (sjá kafla 4.5). Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis.

Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Eliquis

Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Eliquis á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Eliquis þegar INR-gildi (international normalised ratio) er orðið < 2 .

Skipt úr Eliquis yfir í meðferð með K-vítamín hemli

Þegar skipt er um meðferð úr Eliquis í K-vítamín hemli (VKA) á að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Eliquis og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Eliquis er tekinn. Halda á áfram að nota Eliquis og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið ≥ 2 .

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn.

Aldraðir

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp) og meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (VTET) – Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) – Ekki er þörf á aðlögun skammta nema að uppfylltum skilyrðum um skammtaminnkun (sjá *Skammtaminnkun* í byrjun kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir sjúklingar

Hjá fullorðnum sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi gilda eftirfarandi ráðleggingar:

- sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET) er ekki þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) sem hafa kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) og eru ≥ 80 ára eða með líkamsþyngd ≤ 60 kg, skal gefa minni skammt (sjá Skammtaminnkun, undirfyrirsögn hér fyrir ofan). Ef ekki eru aðrar forsendur fyrir skammtaminnkun (aldur, líkamsþyngd) er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.4 og 5.2):

- sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET) skal nota apixaban með varúð;
- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF), skulu sjúklingar fá minni skammtinn af apixabani, sem er 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Byggt á upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá börnum (sjá kafla 5.2) er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Eliquis er ekki ætlað fullorðnum sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B). Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð gildi lifrarensíma með alanín amínótransferasa (ALAT)/aspartat amínótransferasa (ASAT) > 2 föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥ 1.5 föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun Eliquis hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Eliquis er hafin.

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi

Líkamsþyngd

Forvörn gegn bláæðasegareki og meðferð við bláæðasegareki – Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) – Ekki er þörf á að aðlaga skammta nema skilyrði til þess séu fyrir hendi (sjá *Skammtaminnkun* fremst í kafla 4.2).

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Kyn

Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem fara í brennsluaðgerð með hjartapræðingu (gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum)

Sjúklingar mega halda áfram apixaban meðferð meðan þeir eru í brennsluaðgerð með hjartapræðingu (catheter ablation) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Sjúklingar sem fá rafvendingu

Hefja má apixaban meðferð eða halda henni áfram hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og gætu þurft að fá rafvendingu.

Hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með segavarnarlyfjum skal íhuga að útiloka blóðsega í vinstri gátt með því að styðjast við myndgreiningu (t.d. með hjartaómun um vélinda (TEE) eða tölvusneiðmyndatöku (CT)) fyrir rafvendingu, í samræmi við venjubundnar klínískar leiðbeiningar.

Hjá sjúklingum sem eru að hefja apixaban meðferð skal gefa 5 mg tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) fyrir rafvendingu til að tryggja viðunandi segavörn (sjá kafla 5.1). Minnka skal skammtagjöf í 2,5 mg apixaban tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan).

Ef þörf er á rafvendingu áður en hægt er að gefa 5 skammta af apixabani, skal gefa 10 mg hleðsluskammt og síðan 5 mg tvisvar á sólarhring. Minnka skal skammtaáætlunina í 5 mg hleðsluskammt og síðan 2,5 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan). Gjöf hleðsluskammts skal fara fram a.m.k. 2 klst. fyrir rafvendingu (sjá kafla 5.1).

Hjá öllum sjúklingum sem fá rafvendingu skal, áður en rafvending er gerð, staðfesta að sjúklingurinn hafi tekið apixaban eins og mælt er fyrir um. Ákvörðun um upphaf og tímalengd meðferðar skal taka mið af viðurkenndum leiðbeinandi ráðleggingum um segavarnarmeðferð hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu.

Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVA) og brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um meðferð með apixabani í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum þegar það er notað samhliða lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun eftir að blæðingarstöðvun hefur verið náð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá nýburum eða við öðrum ábendingum (sjá einnig kafla 5.1). Þess vegna er Eliquis ekki ráðlagt til notkunar hjá nýburum eða hjá börnum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við ábendingunni forvörn gegn segareki. Fyrirliggjandi upplýsingum um forvörn gegn segareki er lýst í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja skammta.

Lyfjagjöf hjá fullorðnum og börnum

Til inntöku.

Eliquis á að gleypa með vatni, með eða án matar.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflurnar heilar, má mylja Eliquis töflurnar og blanda í vatn, 5% glúkósalausn eða eplasafa eða við eplamauk og gefa strax til inntöku (sjá kafla 5.2). Að öðrum kosti má mylja Eliquis töflurnar og blanda í 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn og gefa strax um magaslöngu (sjá kafla 5.2).

Muldar Eliquis töflur eru stöðugar í vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa og eplamauki í allt að 4 klst.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk blæðing sem hefur klíniska þýðingu.
- Lífarsjúkdómur sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíniska þýðingu (sjá kafla 5.2).
- Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila.
- Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran etexílat o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.2), ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem taka apixaban með tilliti til vísbendinga um blæðingar, líkt og gert er varðandi önnur segavarnarlyf. Ráðlegt er að nota lyfið með varúð ef um aukna blæðingarhættu er að ræða. Hætta skal gjöf apixabans ef alvarleg blæðing kemur fram (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixabani, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkuþætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixabani getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtun og við bráðaskurðaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Sérstakt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans er tiltækt handa fullorðnum. Hins vegar hafa öryggi og verkun þess ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikum andexanet alfa). Íhuga má blóðgjöf með ferskfrystu plasma, gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkuþáttar VIIa. Samt sem áður er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið apixaban.

Milliverkun við önnur lyf sem hefur áhrif á blóðstorknun

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun apixabans og blóðflöguhemjandi lyfja eykur blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eiga að fá samtímis meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI), eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þ.m.t. asetýlsalisýlsýru.

Ekki á að nota önnur lyf sem hamla samloðun blóðflagna samhliða apixabani eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með gáttatif og kvilla sem krefjast meðferðar með einu eða tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna ber að meta vandlega hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu áður en slík meðferð er veitt samhliða meðferð með apixabani.

Í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif jók samhliða notkun asetýlsalisýlsýru hættu á meiriháttar blæðingum hjá sjúklingum sem fengu apixaban úr 1,8% á ári í 3,4% á ári og jók blæðingarhættu hjá sjúklingum sem fengu warfarín úr 2,7% á ári í 4,6% á ári. Í rannsókninni var takmörkuð (2,1%) notkun samhliða meðferðar með tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn tóku þátt sjúklingar með gáttatif með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gengust undir kransæðavíkkun og áætlað var að veita meðferð með P2Y12 hemli, með eða án asetýlsalisýlsýru og segavarnarlyfi til inntöku (annaðhvort apixabani eða K-vítamín hemli (VKA)) í 6 mánuði. Samhliðanotkun asetýlsalisýlsýru jók hættu á meiriháttar blæðingum eða klínískt mikilvægum blæðingum sem ekki voru meiriháttar (Clinically Relevant Non-Major, CRNM), samkvæmt ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með apixabani úr 16,4% á ári í 33,1% á ári (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum í mikilli áhættu eftir brátt kransæðaheilkenni án gáttatífs, sem einkennist af mörgum samhliða hjartakvillum og öðrum kvillum og fengu asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru og clopidogrel saman, var tilkynnt um marktækt aukna hættu á meiriháttar blæðingum samkvæmt ISTH hjá sjúklingum sem fengu apixaban (5,13% á ári) borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (2,04% á ári).

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægri blæðingu hjá 12 börnum sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi

Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi hjá sjúklingum sem fengu apixaban (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með gervihjartalokur

Öryggi og verkun apixabans hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur, með eða án gáttatífs. Því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þeim hópi.

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gervihjartalokur. Því er ekki mælt með notkun apixabans.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun, þ.m.t. apixaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og and-beta 2-glýkóprótein I mótefnum).

Skurðaðgerðir og önnur ífarandi inngrip

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 48 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir mikil eða miðlungi mikil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem ekki er hægt að útiloka líkur á klínískt mikilvægri blæðingu eða blæðingarhætta er óásættanleg.

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 24 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir lítil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem gera má ráð fyrir að blæðing, ef til hennar kemur, verði í lágmarki, valdi ekki hættu vegna staðsetningar sinnar eða auðvelt sé að hafa hemil á henni.

Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð eða ífarandi inngripi ber að gæta viðeigandi varúðar og taka tillit til aukinnar blæðingarhættu. Meta ber blæðingarhættu í samhengi við nauðsyn inngripsins.

Hefja á meðferð með apixabani eins fljótt og auðið er á ný eftir ífarandi inngrip eða skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og fullnægjandi stöðvun blæðinga hafi tekist (upplýsingar um rafvendingu eru í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem gangast undir brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs, er ekki þörf á að hætta gjöf apixabans (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Tímabundin stöðvun meðferðar

Hætta á segamyndun hjá sjúklingum eykst ef hætt er að nota segavarnarlyf, þ.m.t. apixaban, vegna virkrar blæðingar, valkvæðrar skurðaðgerðar eða annarra ífarandi inngripa. Forðast ætti hlé á meðferð, en ef nauðsynlegt reynist að gera hlé á segavarnarmedferð með apixabani af einhverjum ástæðum á að hefja hana á ný eins fljótt og kostur er.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segarek eftir aðgerð, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lómunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi utanbastsleggur (indwelling epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Fjarlægja verður inniliggjandi utanbastslegg eða legg í mænugöngum að minnsta kosti 5 klst. áður en fyrsti skammtur af apixabani er gefinn. Líkurnar geta einnig aukist við áverka við utanbasts- eða mænustungur eða vegna endurtekinnar stungna. Fylgjast verður reglulega með sjúklingum með tilliti til einkenna um skerta taugastarfsemi (t.d. dofi, eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga er gerð, skal læknir meta hugsanlegan ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf sem fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun.

Engin klínísk reynsla er af notkun apixabans með inniliggjandi legg í mænugöngum eða utanbasts. Ef þörf er á slíkri notkun ættu á grundvelli gagna um lyfjahvörf að líða 20-30 klst. (þ.e. 2 faldur helmingunartími) eftir síðasta skammt af apixabani þar til leggurinn er fjarlægður og sleppa ætti a.m.k. einum skammti áður en leggurinn er fjarlægður. Gefa má næsta skammt af apixabani a.m.k. 5 klst. eftir að leggurinn er fjarlægður. Eins og við á um öll ný segavarnarlyf er reynsla af notkun lyfsins við mænudeyfingu (neuraxial blockade) takmörkuð og sérstakrar varúðar er því þörf ef apixaban er notað samtímis mænudeyfingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tímasetningu þegar mænu-/utanbastsleggur er settur í eða fjarlægður hjá börnum sem nota apixaban. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun apixabans og íhuga notkun skammverkandi segavarnarlyfs til inndælingar.

Sjúklingar með lungnasegarek sem einnig eru með óstöðugt blóðflæði eða sjúklingar sem þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum

Ekki er mælt með notkun apixabans í stað ósundurgreinds (unfractionated) heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek, sem einnig eru með hvikult blóðaflræðilegt ástand eða þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi apixabans við slíkar klínískar aðstæður.

Sjúklingar með virkt krabbamein

Sjúklingar með virkt krabbamein geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum og blæðingum. Þegar apixaban er íhugað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum eða við lungnasegareki hjá sjúklingum með krabbamein þarf að fara fram vandlegt mat á ávinningi samanborið við áhættu (sjá einnig kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Fullorðnir sjúklingar

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til aukinnar þéttni apixabans hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) sem getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp), sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) skal nota apixaban með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sem forvörn gegn heillaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) ættu sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) og sjúklingar með kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) sem eru ≥ 80 ára eða vega ≤ 60 kg að fá minni skammta af apixabani, 2,5 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Börn

Börn með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð og því eiga þau ekki að fá apixaban (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Aldraðir

Hættan á blæðingu kann að aukast með aldrinum (sjá kafla 5.2).

Einnig skal gæta varúðar við samhliða gjöf apixabans og asetýlsalisýlsýru hjá öldruðum vegna hugsanlega aukinnar blæðingarhættu.

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum getur lág líkamsþyngd (< 60 kg) aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Apixaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist blóðstorkukvilla og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím ALAT/ASAT > 2 föld eðlileg efri mörk eða heildar bilirúbín ≥ 1.5 föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota apixaban með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með apixabani er hafin.

Apibaxan hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Milliverkanir við cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glýkóprótein (P-gp) hemla

Ekki er mælt með gjöf apixabans hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, svo sem azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir). Þessi lyf geta aukið útsetningu fyrir apixabani tvöfalt (sjá kafla 4.5) eða meira ef viðbótarþættir sem auka útsetningu fyrir apixabani eru fyrir hendi (t.d. alvarlega skert nýrnastarfsemi).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP 3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.5).

Milliverkun við CYP3A4 og P-gp örva

Samtímis notkun apixabans með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur leitt til ~50% minni útsetningar fyrir apixabani. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með hjartatíf, kom fram minnkuð verkon og aukin hætta á blæðingu við samhliða notkun apixabans og sterkra örva, bæði CYP3A4 og P-gp, samanborið við notkun apixabans eins og sér.

Fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með bæði öflugum CYP3A4 örva og P-gp örva eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.5):

- sem forvörn gegn bláæðasegareki hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti, sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki skal nota apixaban með varúð;
- við meðferð á segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferð á lungnasegareki ætti ekki að nota apixaban þar sem verkon lyfsins gæti verið ónóg.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP 3A4 og P-gp örvum (sjá kafla 4.5).

Aðgerð vegna mjaðmarbrots

Öryggi og verkon apixabans hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem gangast undir aðgerðir vegna mjaðmarbrots. Því er ekki mælt með apixabani hjá þessum sjúklingum.

Rannsóknaniðurstöður

Apixaban hefur áhrif á storkupróf [t.d. prótrombintíma (PT), INR og virkjaðan tromboplastíntíma (aPTT)] eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru litlar og breytileiki þeirra var mikill (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar um hjálparefni

Eliquis inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf apixabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring), sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, leiddi til tvöfaldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

Notkun apixabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.4) eins og azol-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir) (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem ekki eru öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp (t.d. amíodarón, klaritrómýcín, diltíazem, flúcónazól, naproxen, kínidín, verapamil) geti aukið plasmabéttni apixabans lítilsháttar. Ekki er þörf á að aðlaga skammta apixabans þegar lyfið er gefið samtímis lyfjum sem eru ekki öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp. Diltíazem (360 mg einu sinni á sólarhring) sem talinn er meðalöflugur CYP3A4 hemill og veikur P-gp hemill, leiddi t.d. til 1,4 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á C_{max} fyrir apixaban. Naproxen (500 mg stakur skammtur) sem hamlar P-gp en ekki CYP3A4, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban. Klaritrómýcín (500 mg tvisvar á dag) sem hamlar P-gp og er öflugur CYP3A4 hemill, leiddi til 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

CYP3A4 og P-gp örvar

Samtímis gjöf apixabans með rifampicíni, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi, leiddi til u.þ.b. 54% lækkunar á meðalgildum AUC og 42% lækkunar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samtímis notkun apixabans með öðrum öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur einnig leitt til minnkaðrar þéttni apixabans í plasma. Ekki þarf að gera breytingar á skammtastærðum apixabans við samhliða meðferð með slíkum lyfjum, en fyrir sjúklinga sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum skal nota apixaban með varúð sem forvörn gegn bláæðasegareki hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti, sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki.

Ekki er mælt með notkun apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinu öðru segavarnarlyfi nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða ef ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.3).

Eftir samtímis gjöf enoxaparíns (40 mg stakur skammtur) og apixabans (5 mg stakur skammtur) komu samanlögð áhrif á virkni gegn storkuþætti Xa fram.

Milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa og lyfhrifa voru ekki augljósar þegar apixaban var gefið samtímis asetýlsalisýlsýru 325 mg einu sinni á sólarhring.

Þegar apixaban var gefið samtímis clopidogreli (75 mg einu sinni á sólarhring) eða í samsetningunni clopidogrel 75 mg og asetýlsalisýlsýra 162 mg einu sinni á sólarhring, eða með prasugreli (60 mg og svo 10 mg einu sinni á sólarhring) í I. stigs rannsóknum kom ekki fram umtalsverð aukning á blæðingartíma á hefðbundnum prófunum á blæðingartíma, eða frekari hömlun á samloðun blóðflagna samanborið við gjöf blóðflöguhemjandi lyfja án apixabans. Aukning á storkuprófum (PT, INR og aPTT) var í samræmi við áhrif apixabans eins sér.

Naproxen (500 mg) sem er P-gp hemill leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildum AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samsvarandi aukning á storkuprófum sást fyrir apixaban. Engar breytingar sást á áhrifum naproxens á arachidonic sýru-örvaða samloðun blóðflagna og engin lenging á blæðingartíma sem hafði klíníská þýðingu, eftir samtímis gjöf apixabans og naproxens.

Þrátt fyrir þessar niðurstöður getur lyfhrifasvörun verið greinilegri hjá sumum einstaklingum þegar blóðflöguhemjandi lyf eru gefin ásamt apixibani. Gæta skal varúðar við notkun apixabans þegar lyfið er notað samtímis sértækum serótónín endurupptökuhemlum/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum, bólgueyðandi gigtarlyfjum, asetýlsalisýlsýru og/eða P2Y₁₂ hemlum þar sem slík lyf auka yfirleitt blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun samtímis öðrum lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (eins og GPIIb/IIIa viðtakahemlum, dipyridamoli, dextrani eða sulfinpyrazoni) eða segaleysandi efnum. Þar sem slík lyf auka blæðingarhættu er notkun þeirra samtímis apixabani ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægum blæðingatilvikum hjá börnunum 12 sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Samtímis meðferð með öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa sást þegar apixaban var gefið samtímis atenololi eða famotidini. Samtímis gjöf apixabans 10 mg með atenololi 100 mg hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apixabans. Eftir gjöf lyfjanna tveggja samtímis, voru meðalgildi AUC 15% lægri og meðalgildi C_{max} 18% lægri fyrir apixaban en þegar það var gefið eitt sér. Gjöf apixabans 10 mg með famotidini 40 mg hafði engin áhrif á AUC eða C_{max} fyrir apixaban.

Áhrif apixabans á önnur lyf

Apixaban rannsóknir *in vitro* sýndu engin hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eða CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og væg hamlandi áhrif á virkni CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) í þéttni sem er marktækt meiri en hámarksplasmaþéttni sem sést hefur hjá sjúklingum. Apixaban örvaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 við þéttni allt að $20 \mu M$. Því er ekki gert ráð fyrir að apixaban breyti úthreinsun umbrotsefna lyfja sem eru gefin samtímis og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Apixaban hamlar ekki marktækt P-gp.

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði apixaban ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf digoxins, naproxens eða atenolols, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Digoxin

Samtímis gjöf apixabans (20 mg einu sinni á sólarhring) og digoxins (0,25 mg einu sinni á sólarhring), sem er hvarfefni P-gp, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir digoxin. Þess vegna hamlar apixaban ekki P-gp miðluðum hvarfefnaflutningi.

Naproxen

Samtímis gjöf stakra skammta af apixabani (10 mg) og naproxeni (500 mg), sem er algengt bólgueyðandi gigtarlyf, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir naproxen.

Atenolol

Samtímis gjöf staks skammts af apixabani (10 mg) og atenolols (100 mg), sem er algengur beta-blokki, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atenolols.

Lyfjakol

Gjöf lyfjakola dregur úr útsetningu fyrir apixabani (sjá kafla 4.9).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum.

Upplýsingarnar um milliverkanir hér fyrir ofan eru fengnar hjá fullorðnum og hafa skal í huga varnaðarorð í kafla 4.4 þegar um börn er að ræða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun apixabans á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun apixabans á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort apixaban eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að apixaban skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva/gera hlé á apixaban meðferð með tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Í rannsóknum á dýrum sem fengu apixaban komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eliquis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Hjá fullorðnum hefur öryggi apixabans verið rannsakað í sjö III. stigs klínískum rannsóknum hjá fleiri en 21.000 sjúklingum: yfir 5.000 sjúklingum í rannsóknum á forvörnum gegn bláæðasegareki, yfir 11.000 sjúklingum í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og yfir 4.000 sjúklingum í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTET), þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 20 dagar, 1,7 ár eða 221 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1).

Algengar aukaverkanir voru blæðingar, mar, blóðnasir og margúll (sjá sambærilegar aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Í rannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki komu aukaverkanir fram hjá alls 11% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 2,5 mg af apixabani tvisvar á sólarhring. Heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani var 10% í rannsóknum þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin.

Í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani 24,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín og 9,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við asetýlsalisýlsýru. Í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín var tíðni meiriháttar blæðinga í meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. blæðing í efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) hjá þeim sem fengu apixaban 0,76% á ári. Tíðni meiriháttar blæðinga í auga samkvæmt ISTH hjá þeim sem fengu apixaban var 0,18% á ári.

Í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTet) var heildartíðni aukaverkana af apixabani sem tengdust blæðingum 15,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin/warfarín og 13,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum), hjá fullorðnum fyrir VTEp, NVAF og VTet og hjá börnum á aldrinum frá 28 daga til < 18 ára fyrir meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (VTet) og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki (VTE).

Tíðni aukaverkana hjá börnum sem koma fram í töflu 3 er fengin úr rannsókn CV185325, þar sem þau fengu apixaban til meðferðar gegn bláæðasegareki og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Tafla 3: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarlíðskipti i eða hnélíðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatífi sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTet) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Blóð og eitlar</i>				
Blóðleysi	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>				
Ofnæmi, ofnæmisbjúgur og bráðafnæmi	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar [‡]
Klái	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar*	Algengar
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>				
Heilablæðing [†]	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti i eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Augu</i>				
Blæðing í augum (þ.m.t. tárublæðing)	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Æðar</i>				
Blæðing, margúll	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur (m.a. lágþrýstingur í tengslum við aðgerð)	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing í kviðarholi	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
Blóðnasir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blæðing frá öndunarvegi	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blæðandi gyllinæð	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blæðing úr munni	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blóðhægðir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing úr endaparmi, tannholdsblæðing	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Algengar
Aftanskinublæðing (retroperitoneal haemorrhage)	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Lifur og gall</i>				
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun alkalíss fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Hækkun á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>				

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti i eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
Húðútbrot	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hárlos	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Regnbogaroði	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>				
Blæðing í vöðva	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Nýru og þvægfæri</i>				
Blóðmiga	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Algengar
Nýrnakvilli tengdur segavarnarmeðferð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
Óeðlileg blæðing frá leggöngum, blæðing frá þvægfærum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar ^s
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
Blæðing á notkunarstað	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				
Leynd blæðing	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>				
Mar	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing eftir aðgerðir (m.a. margúll eftir aðgerðir, blæðing úr sárum, blæðing úr æð frá stungustað og blæðing frá holleggssvæði) vætl úr sári, blæðing frá skurðstað (m.a. margúll á skurðstað), blæðing í aðgerð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá áverkum	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

*Það voru engin tilvik um útbreiddan kláða í CV185057 (langtímaforvörn gegn bláæðasegareki)

† Hugtakið „heilablæðing“ nær yfir allar blæðingar í höfuðkúpu eða mænu (t.d. blæðingarslag eða blæðingar í gráhyði, hnykli, heilahólfum eða innanbasts).

‡ Felur í sér bráðafnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi og ofnæmi.

§ Felur í sér miklar tíðablæðingar, millitíðablæðingar og blæðingu frá leggöngum.

Notkun apixabans getur tengst aukinni hættu á leyndum eða sýnilegum blæðingum frá vefjum eða líffærum sem geta valdið blóðleysi í kjölfar blæðingar. Teikn, einkenni og alvarleiki eru mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingarinnar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Öryggi apixabans var rannsakað í einni I. stigs og þremur II./III. stigs klínískum rannsóknum hjá 970 sjúklingum. Af þeim fengu 568 einn eða fleiri skammta af apixabani, þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 1, 24, 331 og 80 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1). Sjúklingarnir fengu apixaban skammta sem voru aðlagðir að þyngd og í lyfjaformi sem hentaði aldri þeirra.

Á heildina litið var öryggisnið apixabans hjá börnum á aldrinum 28 daga til < 18 ára svipað og hjá fullorðnum og var almennt sambærilegt hjá mismunandi aldurshópum barna.

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar hjá börnum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing frá leggöngum (sjá upplýsingar um aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 3).

Hjá börnum var oftast greint frá blóðnösum (mjög algengar), óeðlilegri blæðingu frá leggöngum (mjög algengar), ofnæmi og bráðafnæmi (algengar), kláða (algengar), lágþrýstingi (algengar), blóðhægðum (algengar), hækkun á aspartat amínótransferasa (algengar), hárlosi (algengar) og blæðingu eftir aðgerðir (algengar) samanborið við hjá fullorðnum sem fengu meðferð með apixabani, en í sama tíðniflokki og hjá börnum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð; eina undantekningin var óeðlileg blæðing frá leggöngum sem var tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í öllum tilvikum nema einu voru hækkanir transamínasa í lifur tilkynntar hjá börnum sem fengu samtímis krabbameinslyfjameðferð við undirliggjandi illkynja sjúkdómi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun apixabans getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Ef blæðing á sér stað skal hætta meðferð og rannsaka orsök hennar. Íhuga skal viðeigandi meðferð, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð, blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf efnis sem snýr við virkni hemla gegn storkuþætti Xa (sjá kafla 4.4).

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli apixaban engum klínískt mikilvægum aukaverkunum þegar það var gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum til inntöku í skömmtum allt að 50 mg á sólarhring í 3-7 sólarhringa (25 mg tvisvar á sólarhring í 7 sólarhringa eða 50 mg einu sinni á dag í 3 sólarhringa).

Virk lyfjakol drógu úr meðalgildi AUC fyrir apixaban um 50% ef þau voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku og um 27% ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku 20 mg skammts af apixabani hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, en höfðu ekki áhrif á C_{max} . Meðalhelmingunartími apixabans styttesti úr 13,4 klukkustundum ef apixaban var gefið eitt sér í 5,3 klukkustundir ef virk lyfjakol voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku apixabans og 4,9 klukkustundir ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku. Því kann gjöf virkra lyfjakola að gagnast við meðferð vegna ofskömmtnunar apixabans eða inntöku lyfsins fyrir slysi.

Blóðskilun minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani til inntöku. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að meðhöndla ofskömmtnun á apixabani.

Við aðstæður þar sem þörf er á viðsnúningi á segavörn vegna lífshættulegrar eða stjórnlausrar blæðingar, er fáanlegt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Viðsnúningur á lyfhrifum apixabans, eins og sést á breytingum á greiningu trombínmyndunar, var augljós við lok innrennslis og náði grunngildi innan 4 klst. eftir upphaf 30 mínútna 4-þátta PCC innrennslis hjá heilbrigðum einstaklingum. Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá einstaklingum sem hafa fengið apixaban. Engin reynsla er enn sem komið er af notkun raðbrigðastorkupáttar VIIa hjá einstaklingum sem fá apixaban. Íhuga má endurtekna gjöf raðbrigðastorkupáttar VIIa og stilla skammta með hliðsjón af því hvernig gengur að draga úr blæðingunni.

Notkun sérstaks efnis (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans hefur ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikum andexanet alfa). Einnig má íhuga blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa.

Íhuga skal, ef hægt er, að leita ráðgjafar frá sérfræðingi í blóðstorknun, ef upp kemur mikil blæðing.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC flokkur: B01AF02

Verkunarháttur

Apixaban er ætlað til inntöku og er öflugur, afturkræfur, beinn og mjög sértækur hemill á virkniset storkupáttar Xa. Ekki er þörf á antitrombín III til að ná fram segavarnarvirkni. Apixaban hamlar óbundnum og blóðkekkjabundnum storkupætti Xa og prótrombínasavirkni. Apixaban hefur engin bein áhrif á samloðun blóðflagna en hamlar óbeint samloðun blóðflagna af völdum trombíns. Með því að hamla storkupætti Xa kemur apixaban í veg fyrir myndun trombíns og segamyndun. Forklínískar rannsóknir með apixabani hjá dýrum hafa sýnt segavarnandi verkun sem kom í veg fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum, í skömmtnum sem viðhalda storkukerfi blóðs.

Lyfhrif

Lyfhrif apixabans endurspeglast af verkunarhættinum (FXa hömlun). Vegna hömlunar FXa lengir apixaban storkunartíma á storkuprófum t.d. prótrombín tíma (PT), INR (International Normalized Ratio) og aPTT (activated partial thromboplastin time). Hjá fullorðnum eru breytingar sem koma fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta litlar og breytileiki getur verið mikill. Ekki er mælt með þeim til að meta lyfhrif apixabans. Í greiningu á trombínmyndun, dró apixaban úr eigin getu trombíns (endogenous thrombin potential), sem er mælikvarði á trombínmyndun í plasma hjá mönnum.

Apixaban sýnir einnig virkni gegn storkupætti Xa (AXA) sem sést greinilega með minnkun á ensímvirkni storkupáttar Xa í and-Xa prófum (multiple commercial anti-Factor Xa kits) en niðurstöður eru breytilegar á milli prófa. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum eru aðeins til fyrir Rotachrom® Heparin chromogenic greiningu. Virkni gegn storkupætti Xa sýnir náð beint línulegt samband við þéttni apixabans í plasma, sem nær hámarki á sama tíma og hámarksþéttni apixabans í plasma. Sambandið milli plasmapéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa er um það bil línulegt yfir breitt skammtabil apixabans. Niðurstöður úr rannsóknum á apixabani hjá börnum benda til þess að línulegt samband milli plasmapéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa sé í samræmi við

sambandið sem hefur verið skráð hjá fullorðnum. Það styður skráðan verkunarhátt apixabans sem sértækur hemill á storkupátt Xa.

Tafla 4 hér að neðan sýnir áætlaða útsetningu við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa fyrir hverja ábendingu fyrir fullorðna. Hjá sjúklingum sem taka apixaban til forvarnar gegn bláæðasegareki eftir mjaðmar- eða hnéliðskipti sýna niðurstöður fram á minna en 1,6-faldan mun á há- og lágstyrk. Hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, sem taka apixaban til forvarnar gegn heillaslagi eða segareki í slagæðum, sýna niðurstöður fram á minna en 1,7-faldan mun á há- og lágstyrk. Hjá sjúklingum sem taka apixaban sem meðferð við segamyndun í bláæðum og lungnasegareki eða forvörn við endurteknum segamyndunum í bláæðum eða lungnasegareki, sýna niðurstöður fram á minna en 2,2-faldan mun á há- og lágstyrk.

Tafla 4: Áætluð útsetning fyrir apixabani við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa

	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Mesta virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)	Minnsta virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)
Miðgildi [5, 95. hundraðsmark]				
<i>Forvörn gegn bláæðasegareki: valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti</i>				
2,5 mg tvisvar á dag	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 (0,67; 2,4)	0,84 (0,37; 1,8)
<i>Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæðum: Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum</i>				
2,5 mg tvisvar á dag*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 (1,0; 3,3)	1,2 (0,51; 2,4)
5 mg tvisvar á dag	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 (1,4; 4,8)	1,5 (0,61; 3,4)
<i>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki eða forvörn gegn endurteknum segamyndunum í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki</i>				
2,5 mg tvisvar á dag	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg tvisvar á dag	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg tvisvar á dag	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Aðlögun skammta hjá sjúklingum byggir á 2 af 3 skilyrðum fyrir skammtaminnkun í ARISTOTLE-rannsókninni.

Þrátt fyrir að meðferð með apixabani þarfnist ekki reglulegs eftirlits með útsetningu getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa verið hjálpleg við sérstakar aðstæður, þar sem þekking á útsetningu fyrir apixabani getur hjálpað við klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmun og bráðaskurðaðgerðir.

Börn

Í rannsóknum á apixabani hjá börnum var notuð STA® Liquid Anti-Xa apixaban greining. Niðurstöður úr þessum rannsóknum á apixabani hjá börnum benda til þess að línulegt samband milli plasmaþéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa sé í samræmi við sambandið sem hefur verið skráð hjá fullorðnum. Það styður skráðan verkunarhátt apixabans sem sértækur hemill á storkupátt Xa.

Á þyngdarbilinu 9 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185155 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) virkni gegn storkupætti Xa (AXA) min á bilinu 27,1 (22,2) ng/ml og AXA max 71,9 (17,3) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 30,3 (22) ng/ml og C_{maxss} sem er 80,8 (16,8) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu AXA bili við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 2,5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185362 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA) min á bilinu 67,1 (30,2) ng/ml og AXA max 213 (41,7) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 71,3 (61,3) ng/ml og C_{maxss} sem er 230 (39,5) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185325 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA min á bilinu 47,1 (57,2) ng/ml og AXA max 146 (40,2) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 50 (54,5) ng/ml og C_{maxss} sem er 144 (36,9) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Áætluð útsetning við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa í rannsóknunum á börnum benda til þess að sveiflan á milli hástyrks og lágstyrks apixabans og virkni gegn storkupætti Xa við jafnvægi sé u.þ.b. 3-föld (min, max: 2,65-3,22) hjá heildarþýðinu.

Verkun og öryggi

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp): valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti

Klíníská apixaban rannsóknaráætlunin var gerð til þess að sýna fram á verkun og öryggi apixabans í fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki hjá breiðum hópi sjúklinga sem gekkst undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. Alls var 8.464 sjúklingum slembiraðað í tvær þýðingarmiklar (pivotal), tvíblindar, fjölþjóða rannsóknir, þar sem borið var saman apixaban 2,5 mg, gefið tvisvar á sólarhring (4.236 sjúklingar) og enoxaparin 40 mg einu sinni á sólarhring (4.228 sjúklingar). Inni í þessari heildartölu voru 1.262 sjúklingar (618 í apixaban hópnum) sem voru 75 ára eða eldri, 1.004 sjúklingar (499 í apixaban hópnum) sem voru léttir (≤ 60 kg), 1.495 sjúklingar (743 í apixaban hópnum) með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 33 kg/m², og 415 sjúklingar (203 í apixaban hópnum) með meðalskerta nýrnastarfsemi.

Í ADVANCE-3 rannsókninni voru 5.407 sjúklingar sem gengust undir valfrjáls mjaðmarliðskipti og í ADVANCE -2 rannsókninni voru 3.057 sjúklingar sem gengust undir valfrjáls hnéliðskipti. Þátttakendurnir fengu annaðhvort apixaban 2,5 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring eða enoxaparin 40 mg gefið undir húð einu sinni á sólarhring. Fyrsti skammtur apixabans var gefinn 12-24 klst. eftir að skurðaðgerð lauk en gjöf enoxaparins hófst 9-15 klst. fyrir skurðaðgerð. Bæði apixaban og enoxaparin voru gefin í 32-38 sólarhringa í ADVANCE-3 rannsókninni og í 10-14 sólarhringa í ADVANCE-2 rannsókninni.

Byggt á sjúkrasögu sjúklinganna í ADVANCE-3 og ADVANCE-2 (8.464 sjúklingar), voru 46% með háþrýsting, 10% með blóðfíthækkun, 9% með sykursýki og 8% með kransæðasjúkdóm.

Samanborið við enoxaparin, bæði í valfrjálsum mjaðmarliðskiptum og hnéliðskiptum hafði apixaban tölfræðilega yfirburði í fækkun tilvika sem tengdust fyrsta endapunkti, öll bláæðasegarekstilvik/dauðsföll af öllum orsökum og í samsettum endapunkti sem tók til meiriháttar bláæðasegarekstilvika, sem voru heildartilvik segamyndunar í aðlægum djúpum bláæðum, lungnasegarek sem ekki var banvænt og dauðsföll sem tengdust bláæðasegareki, (sjá töflu 5).

Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun í III. stigs lykilrannsóknum

Rannsókn	ADVANCE-3 (mjöðm)			ADVANCE-2 (hné)		
Meðferð Skammtur Meðferðarlengd	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 35 ± 3 d	p-gildi	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 12 ± 2 d	p-gildi
Heildar VTE/dauðsföll af öllum orsökum						
Fjöldi tilfella/þátttakendur Hlutfall tilvika	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0.0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Hlutfallsleg áhætta 95% CI	0.36 (0.22, 0.54)			0,62 (0,51, 0,74)		

Meiriháttar bláæðasegarek						
Fjöldi tilfella/pátttakendur	10/2.199	25/2.195	0.0107	13/1.195	26/1.199	0,0373
Hlutfall tilvika	0,45%	1.14%		1,09%	2,17%	
Hlutfallsleg áhætta 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)			0.50 (0,26, 0,97)		

po = gefið til inntöku

sc = gefið undir húð

CI = Vikmörk

Varðandi öryggisendapunkta meiriháttar blæðinga, þ.e. samansafn meiriháttar blæðinga og klínískt mikilvægra blæðinga sem ekki voru meiriháttar og allra blæðinga var tíðnihlutfall svipað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apixabani 2,5 mg samanborið við enoxaparin 40 mg (sjá töflu 6). Öll blæðingarviðmið tóku til blæðinga á skurðstað.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi blæðingar í III. stigs lykilrannsóknnum*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 12 ± 2 d
Allir meðhöndlaðir	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Meðferðartímabil¹				
Meiriháttar	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Banvænar	0	0	0	0
Meiriháttar + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Allar	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Meðferðartímabil eftir skurðaðgerð²				
Meiriháttar	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Banvænar	0	0	0	0
Meiriháttar + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Allar	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

*Öll blæðingarviðmið tóku einnig til blæðinga á skurðstað.

¹ Nær yfir tilvik sem koma fyrir eftir fyrsta skammt af enoxaparin (fyrir skurðaðgerð)

² Nær yfir tilvik sem koma fyrir eftir fyrsta skammt af apixabani (eftir skurðaðgerð)

po = gefið til inntöku

sc = gefið undir húð

CRNM = klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar

Heildartíðni aukaverkana í formi blæðinga, blóðleysis og óeðlilegra transamínasagilda (t.d. ALAT-gildi) var hlutfallslega lægri hjá sjúklingum sem fengu apixaban samanborið við enoxaparin í II. stigs og III. stigs rannsóknnum á valfrjálsum mjaðmarliðaskiptum og hnéliðskiptum.

Í rannsókn á liðskiptiaðgerðum á hné komu 4 tilvik lungnasegareks fram á fyrirhuguðum meðferðartíma hjá hópnum sem fékk apixaban en engin hjá hópnum sem fékk enoxaparin. Engin skýring er tiltæk á þessum fjölda lungnasegarekstilvika.

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf)

Alls var 23.799 fullorðnum sjúklingum slemmbirðað í klínískum rannsóknnum (ARISTOTLE: apixaban borið saman við warfarín, AVERROES: apixaban borið saman við asetýlsalisýlsýru) og fengu 11.927 þeirra apixaban. Rannsóknirnar voru hannaðar til að sýna fram á verkun og öryggi apixabans til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og einum eða fleiri viðbótaráhættuþáttum, svo sem:

- sögu um heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA)
- aldur ≥ 75 ár

- háþrýstingur
- sykursýki
- hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur $\geq$ II)

ARISTOTLE rannsóknin

Í ARISTOTLE rannsókninni var 18.201 fullorðnum sjúklingi slembiraðað til að fá tvíblinda meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [4,7%], sjá kafla 4.2) eða warfarín (markbil INR 2,0-3,0) og fengu sjúklingarnir virka efnið að meðaltali í 20 mánuði. Meðalaldur var 69,1 ár, meðalskor á CHADS₂-kvarðanum var 2,1 og 18,9% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Rannsóknin sýndi að tölfraðilega marktækt betri árangur náðist varðandi aðalendapunktinn, fyrirbyggingu heilaslags (blæðingu eða blóðþurrð) og segareks í slagæðum (sjá töflu 7), með apixabani en með warfaríni.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með gáttatíf í ARISTOTLE rannsókninni

	Apixaban N=9.120 n (%/ár)	Warfarín N=9.081 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Heilaslag eða segarek í slagæð	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Heilaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Blæðing	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Segarek í slagæð	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Hjá þeim sjúklingum sem fengu warfarín var meðalhlutfall tíma innan lækningalegs bils (INR 2-3) 66%.

Minni tíðni heilaslags og segareks í slagæðum sást hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk warfarín fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var áhættuhlutfall fyrir apixaban í samanburði við warfarín 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Lykil aukaendapunktur voru meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum og voru rannsakaðir samkvæmt fyrirfram skilgreindri forgangsprófunaráætlun til að takmarka heildarumfang höfnunarskekkju (type 1 error) í rannsókninni. Tölfraðilega marktækt betri árangur náðist einnig fyrir lykil aukaendapunktana, meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum (sjá töflu 8). Með bættu eftirliti með INR minnkar sýnilegur ávinningur af apixabani borið saman við warfarín varðandi dauðsföll af öllum orsökum.

Tafla 8: Auka endapunktur hjá sjúklingum með gáttatíf í ARISTOTLE rannsókninni

	Apixaban N = 9.088 n (%/ár)	Warfarín N = 9.052 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Blæðingar				
Meiriháttar*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Banvænar	10 (0,06)	37 (0,24)		
Innankúpu	52 (0,33)	122 (0,80)		
Meiriháttar + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Allar	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Aðrir endapunktur				
Dauðsföll af öllum orsökum	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Hjartadrep	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínískt mikilvægar sem ekki voru meiriháttar

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í ARISTOTLE rannsókninni vegna aukaverkana var 1,8% í hópnum sem fékk apixaban og 2,6% í hópnum sem fékk warfarín.

Niðurstöður varðandi verkun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS₂-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við meginniðurstöður varðandi verkun fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

Tíðni meiriháttar blæðinga frá meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. frá efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) var 0,76%/ári hjá þeim sem fengu apixaban og 0,86%/ári hjá þeim sem fengu warfarín.

Niðurstöður varðandi blæðingar hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS₂-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

AVERROES rannsóknin

Í AVERROES rannsókninni var alls 5.598 fullorðnum sjúklingum, sem að mati rannsakenda hentuðu ekki til meðferðar með K-vítamín hemli, slembiraðað til að fá meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [6,4%], sjá kafla 4.2) eða asetýlsalisýlsýru. Asetýlsalisýlsýra var gefin einu sinni á dag í skömmtunum 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) eða 324 mg (6,6%), samkvæmt ákvörðun rannsakenda. Sjúklingar fengu rannsóknarlyf að meðaltali í 14 mánuði. Meðalaldur var 69,9 ár, meðalskor á CHADS₂-kvarðanum var 2,0 og 13,6% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Algengar ástæður fyrir því að sjúklingar töldust óhæfir til meðferðar með K-vítamín hemli í AVERROES rannsókninni voru engin/lítill líkindi til að mæla INR-gildi með tilteknu millibili (42,6%), höfnun sjúklinga á meðferð með K-vítamín hemli (37,4%), CHADS₂ skor = 1 ásamt því að læknir mælti ekki með K-vítamín hemli (21,3%), sjúklingi var ekki treystandi til að fylgja meðferðarleiðbeiningum með K-vítamín hemli (15,0%) og vandamál eða fyrirséð vandamál við að hafa samband við sjúkling vegna áriðandi skammtabreytinga (11,7%).

AVERROES var hætt fyrr en áætlað var samkvæmt ráðleggingu óháðrar gagnaeftirlitsnefndar, vegna skýrra vísbendinga um lækkaða tíðni heilaslags og segareks í slagæðum með ásættanlegu öryggissniði.

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í AVERROES rannsókninni vegna aukaverkana var 1,5% í hópnum sem fékk apixaban og 1,3% í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru.

Rannsóknin sýndi að tölfræðilega marktækt betri árangur náðist varðandi aðalendpunkt, fyrirbyggingu heilaslags (vegna blæðingar, blóðþurrðar eða af ótilgreindri orsök) eða segareks í slagæð (sjá töflu 9), með apixabani en með asetýlsalisýlsýru.

Tafla 9: Helstu niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni

	Apixaban N = 2.807 n (%/ár)	asetýlsalisýlsýra N = 2.791 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Heillaslag eða segarek í slagæð*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Heillaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Blæðing	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Segarek í slagæð	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Heillaslag, segarek í slagæð, hjartadrep eða dauðsföll vegna æðakvilla *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Hjartadrep	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Dauðsföll vegna æðakvilla	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Dauðsföll af öllum orsökum	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Metið samkvæmt forgangsprófunaráætlun sem hönnuð var til að takmarka heildarumfang höfnunarskekku (type I error) í rannsókninni

† Aukaendapunktur.

Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu apixaban og þeim sem fengu asetýlsalisýlsýru (sjá töflu 10).

Tafla 10 Blæðingar hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni

	Apixaban N = 2.798 n(%/ár)	asetýlsalisýlsýra N = 2.780 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95%CI)	p-gildi
Meiri háttar*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Banvænar	5 (0,16)	5 (0,16)		
Innankúpu	11 (0,34)	11 (0,35)		
Meiriháttar + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Allar	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar

Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) með brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)

Í rannsókninni AUGUSTUS, sem var opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn með 2 x 2 þáttasniði (factorial sign), tóku þátt 4.614 fullorðnir sjúklingar með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum sem voru með brátt kransæðaheilkenni (43%) og/eða gengust undir kransæðavíkkun (56%). Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með P2Y12 hemli (clopidogrel: 90,3%) sem ávísað var í samræmi við hefðbundna meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað allt að 14 dögum eftir bráða kransæðaheilkennið og/eða kransæðavíkkun til að fá annaðhvort apixaban 5 mg tvisvar á dag (2,5 mg tvisvar á dag ef tvö eða fleiri af skilyrðum um skammtaminnkun voru uppfyllt; 4,2% fengu minni skammt) eða K-vítamín hemil og annaðhvort asetýlsalisýlsýru (81 mg einu sinni á dag) eða lyfleysu. Meðalaldurinn var 69,9 ára, 94% slembiraðaðra sjúklinga voru með CHA₂DS₂-VASc stig > 2 og 47% voru með HAS-BLED stig > 3.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá K-vítamín hemil var hlutfall TTR (time in therapeutic range) (INR 2-3) 56%, þar sem 32% tímans var undir TTR og 12% tímans var yfir TTR.

Aðalmarkmið AUGUSTUS rannsóknarinnar var að meta öryggi en aðalendapunktur var meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 241 sjúklingi (10,5%) í hópnum sem fékk apixaban og 332 sjúklingum (14,7%) í hópnum sem fékk K-vítamín hemil (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; tvíhliða $p<0,0001$ fyrir að vera ekki síðra (non inferiority) og $p<0,0001$ fyrir yfirburði). Fyrir K-vítamín hemil sýndu viðbótargreiningar á undirhópum samkvæmt TTR að hæsta tíðni blæðinga tengdist lægsta fjórðungsmarki TTR. Tíðni blæðinga var svipuð milli apixabans og hæsta fjórðungsmarks TTR.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 367 sjúklingum (16,1%) í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru og hjá 204 sjúklingum (9,0%) í hópnum sem fékk lyfleysu (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; tvíhliða $p<0,0001$).

Nánar tiltekið, hjá sjúklingum sem fengu apixaban, komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar fram hjá 157 sjúklingum (13,7%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 84 sjúklingum (7,4%) sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu K-vítamín hemil komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar, fram hjá 208 sjúklingum (18,5%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 122 sjúklingum (10,8%) sem fengu lyfleysu.

Önnur meðferðaráhrif voru metin sem aukamarkmið rannsóknarinnar, með samsettum endapunktum.

Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 541 sjúklingi (23,5%) sem fékk apixaban og hjá 632 sjúklingum (27,4%) sem fengu K-vítamín hemil. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 170 sjúklingum (7,4%) sem fengu apixaban og hjá 182 sjúklingum (7,9%) sem fengu K-vítamín hemil.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 604 sjúklingum (26,2%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 569 sjúklingum (24,7%) sem fengu lyfleysu. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 163 sjúklingum (7,1%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 189 sjúklingum (8,2%) sem fengu lyfleysu.

Sjúklingar sem fá rafvendingu

Í EMANATE, opinni fjölsetra rannsókn, tóku þátt 1.500 fullorðnir sjúklingar sem höfðu annaðhvort ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið meðferð minna en 48 klst. áður og var áætlað að setja í rafvendingu vegna gáttatífs sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf). Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá apixaban eða heparín og/eða K-vítamín hemil (VKA) til forvarnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum. Rafvending eða vending með lyfjum fór fram eftir a.m.k. 5 skammta af apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) eða a.m.k. 2 klst. eftir 10 mg hleðsluskammt (eða 5 mg hleðsluskammt hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) ef þörf var á rafvendingu fyrr. Í apixaban hópnum fengu 342 sjúklingar hleðsluskammt (331 sjúklingur fékk 10 mg skammtinn og 11 sjúklingar fengu 5 mg skammtinn).

Ekkert heilaslag (0%) kom fram í apixaban hópnum ($n = 753$) og 6 (0,80%) heilaslög komu fram hjá heparín- og/eða VKA-hópnum ($n = 747$; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64). Dauðsföll af öllum orsökum komu fram hjá 2 sjúklingum (0,27%) í apixaban hópnum og 1 sjúklingi (0,13%) í heparín- og/eða VKA-hópnum. Ekkert tilvik um segarek í slagæð var tilkynnt.

Meiriháttar blæðingar og klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 3 (0,41%) og 11 (1,50%) sjúklingum, í þessari röð, í apixaban hópnum, samanborið við 6 (0,83%) og 13 (1,80%) sjúklinga í heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum.

Þessi könnunarrannsókn sýndi sambærilega verkun og öryggi með apixabani og heparíni- og/eða VKA-lyfja meðferðarhópnum með tilliti til rafvendingar.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET).

Klíníska rannsóknaráætlunin hjá fullorðnum (AMPLIFY: apixaban borið saman við enoxaparin/warfarín, AMPLYFY-EXT: apixaban borið saman við lyfleysu) var gerð til þess að sýna fram á verkun og öryggi apixabans til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY) og viðbótarmeðferð sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 til 12 mánaða meðferð með segavarnarlyfjum gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY-EXT). Báðar rannsóknirnar voru slembaðar, tvíblindar, alþjóðlegar rannsóknir á samhliða hópum sjúklinga með einkenni nærlægrar (*proximal*) segamyndunar í djúplægum bláæðum eða einkenni lungnasegareks. Allir lykilendapunktur varðandi öryggi og verkun voru metnir af óháðri blindaðri nefnd.

AMPLIFY rannsóknin

Í AMPLIFY-rannsókninni voru alls 5.395 fullorðnir sjúklingar slembivaldir til meðferðar með apixabani, 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 7 daga, og því næst apixabani, 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 6 mánuði, eða með enoxaparini, 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag í minnst 5 daga (þar til INR var ≥ 2) og warfaríni (markbil INR 2,0-3,0) til inntöku í 6 mánuði.

Meðalaldurinn var 56,9 ár og 89,8% slembivaldra sjúklinga höfðu bláæðasegarek án áhættupátta.

Hjá þeim slembivöldu sjúklingum sem fengu warfarín var meðalhluftfall tíma innan lækningalegs bils (INR 2,0-3,0) 60,9%. Apixaban sýndi minnkun endurtekinna einkenna bláæðasegareks eða dauðsfalla tengdum bláæðasegareki fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs tíma innan lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var hlutfallsleg áhætta fyrir apixaban í samanburði við enoxaparin/warfarín 0,79 (95% CI 0,39; 1,61).

Rannsóknin leiddi í ljós að apixaban var ekki síðra en enoxaparin/warfarín varðandi samanlagðan aðalendapunkt við mat á endurteknum einkennum bláæðasegareks (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegarek sem ekki veldur dauða) eða dauðsföllum af völdum bláæðasegareks (sjá töflu 11).

Tafla 11: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-rannsókninni

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparin/warfarín N=2.635 n (%)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Segamyndun í djúplægum bláæðum	20 (0,7)	33 (1,2)	
Lungnasegarek	27 (1,0)	23 (0,9)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	12 (0,4)	15 (0,6)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki eða dauðsföll af öllum orsökum	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparin/warfarín N=2.635 n (%)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Bláæðasegarek, dauðsföll tengd bláæðasegareki eða meiriháttar blæðingar	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Ekki síðra í samanburði við enoxaparin/warfarín (p-gildi <0,0001)

Samræmi var milli verkunar apixabans í upphafsmeðferð við bláæðasegareki hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lungnasegareki [hlutfallsleg áhætta 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] eða segamyndun í djúplægum bláæðum [hlutfallsleg áhætta 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Verkun hjá undirhópum, þ.m.t. eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli (BMI), nýrnastarfsemi, umfangi upphafstíllfellis af lungnareki (index PE), staðsetningu segamyndunar í djúplægum bláæðum og fyrri notkun heparíns í æð, reyndist svipuð hjá öllum hópum.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar. Rannsóknin sýndi að apixaban hafði tölfraðilega yfirburði yfir enoxaparin/warfarín [hlutfallsleg áhætta 0,31, 95% öryggismörk (0,17; 0,55), P-gildi <0,0001] (sjá töflu 12).

Tafla 12: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-rannsókninni

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarín N=2.689 n (%)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Meiriháttar	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Meiriháttar + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Minniháttar	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Allar	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Mat á meiriháttar blæðingum og klínískt mikilvægum blæðingum sem ekki voru meiriháttar (clinically relevant non-major bleeding, CRNM) hvar sem var í líkamanum var almennt lægra hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk enoxaparin/warfarín. Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fram hjá 6 (0,2%) sjúklingum sem fengu apixaban og 17 (0,6%) sjúklingum sem fengu enoxaparin/warfarín.

AMPLIFY-EXT rannsóknin

Í AMPLIFY-EXT-rannsókninni fengu samtals 2.482 slembivaldir fullorðnir sjúklingar meðferð með 2,5 mg af apixabani til inntöku tvisvar á sólarhring, 5 mg af apixabani til inntöku tvisvar á sólarhring eða lyfleysu í 12 mánuði, að lokinni 6 til 12 mánaða upphafsmeðferð með segavarnarlyfi. Alls 836 (33,7%) sjúklinganna höfðu tekið þátt í AMPLIFY-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í AMPLIFY-EXT-rannsókninni.

Meðalaldurinn var 56,7 ár og 91,7% slembivöldu sjúklinganna höfðu fengið bláæðasegarek án áhættuþátta.

Rannsóknin leiddi í ljós að báðar skammtastærðirnar af apixabani sýndu tölfraðilega betri árangur en lyfleysa varðandi aðalendapunkt, endurtekið bláæðasegarek með einkennum (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegarek sem ekki veldur dauða) eða dauðsföll af öllum orsökum (sjá töflu 13).

Tafla 13: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Lyfleysa (N=829)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
				Apix 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Endurtekið bláðasegarek eða dauðsföll af öllum orsökum	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
Segamyndun í djúplægum bláðum*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Lungnasegarek*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Dauðsföll af öllum orsökum	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Endurtekið bláðasegarek eða dauðsföll tengd bláðasegareki	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Endurtekið bláðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Segamyndun í djúplægum bláðum sem ekki veldur dauða†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Lungnasegarek sem ekki veldur dauða†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Dauðsföll tengd bláðasegareki	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-gildi < 0,0001

* Hjá sjúklingum með fleiri en eitt tilvik sem leiddu til samsetts endapunktur var aðeins tilkynnt um fyrsta tilvikið (t.d. ef þátttakandi fékk bæði segamyndun í djúplægum bláðum og lungnasegarek var aðeins tilkynnt um segamyndun í djúplægum bláðum)

† Einstakir þátttakendur upplifðu hugsanlega fleiri en eitt tilvik og gætu því fallið undir báða flokkana

Verkun apixabans sem forvörn gegn endurteknu bláðasegareki hélst hjá öllum undirflokkum, þ.e. eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar á meðferðartímabilinu. Rannsóknin sýndi ekki tölfærðilega marktækan mun á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu hvorn styrkleikann sem er af apixabani og þeim sem fengu lyfleysu. Ekki var tölfærðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga + CRNM, minniháttar blæðinga og allra blæðinga milli meðferðarhópsins sem fékk 2,5 mg af apixabani tvisvar á dag og þeim sem fékk lyfleysu (sjá töflu 14).

Tafla 14: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=811)	Lyfleysa (N=826)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
				Apix. 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Meiriháttar	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Meiriháttar + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)

	Apixaban	Apixaban	Lyfleysa	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
Minniháttar	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Allar	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fyrir hjá einum (0,1%) sjúklingi sem fékk 5 mg skammt af apixabani tvisvar á dag, engum sjúklingi sem fékk 2,5 mg skammt af apixabani tvisvar á dag og einum (0,1%) sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Börn

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til < 18 ára

Rannsókn CV185325 var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn, með virkum samanburði, á apixabani til meðferðar við bláæðasegareki hjá börnum. Í þessari lýsandi rannsókn á verkun og öryggi tóku þátt 217 börn sem þurftu á segavarnarmeðferð að halda vegna bláæðasegareks og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknu bláæðasegareki; 137 sjúklingar í aldursþópi 1 (12 til < 18 ára), 44 sjúklingar í aldursþópi 2 (2 til < 12 ára), 32 sjúklingar í aldursþópi 3 (28 daga til < 2 ára) og 4 sjúklingar í aldursþópi 4 (frá fæðingu til < 28 daga). Fyrsta tilfelli bláæðasegareks (index VTE) var staðfest með myndgreiningu og óháðum úrskurði. Fyrir slembiröðun fengu sjúklingar hefðbundna segavarnarmeðferð í allt að 14 daga (meðal meðferðarlengd (staðalfrávik) hefðbundinnar segavarnarmeðferðar áður en meðferð með rannsóknarlyfinu hófst var 4,8 (2,5) dagar og 92,3% sjúklinga hófu meðferðina eftir ≤ 7 daga). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá lyfjaform apixabans sem hentaði aldri (skammtar aðlagðir miðað við þyngd sem jafngildir hleðsluskammti sem var 10 mg tvisvar á dag í 7 daga fylgt eftir með 5 mg tvisvar á dag hjá fullorðnum) eða hefðbundna meðferð. Hjá sjúklingum 2 til < 18 ára fólst hefðbundin meðferð í léttu (low molecular weight (LMWH)) heparíni, ósundurgreindu (unfractionated (UFH)) heparíni eða K-vítamín hemli (VKA). Hjá sjúklingum 28 daga til < 2 ára er hefðbundin meðferð takmörkuð við heparín (létt eða ósundurgreint). Aðalmeðferðarfasinn stóð yfir í 42 til 84 daga hjá sjúklingum sem voru < 2 ára og 84 daga hjá sjúklingum > 2 ára. Sjúklingar á aldrinum 28 daga til < 18 ára sem fengu apixaban samkvæmt slembivali gátu haldið áfram meðferð með apixabani í 6 til 12 vikur til viðbótar í framhaldsfasanum.

Aðalendapunktur var samsetning allra tilfella sem voru staðfest með myndgreiningu og úrskurðuð vera endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna og dauðsföll sem tengdust bláæðasegareki. Í hvorugum hópnum lést sjúklingur í tengslum við bláæðasegarek. Samtals voru 4 (2,8%) sjúklingar í apixaban hópnum og 2 (2,8%) sjúklingar í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með a.m.k. 1 tilfelli sem var úrskurðað endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna.

Miðgildi lengdar útsetningar hjá 143 sjúklingum sem fengu meðferð í apixaban hópnum var 84,0 dagar. Útsetning stóð lengur yfir en í 84 daga hjá 67 (46,9%) sjúklingum. Aðalendapunktur með tilliti til öryggis var samsettur af meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvægri blæðingu sem ekki var meiriháttar og kom fyrir hjá 2 (1,4%) sjúklingum sem fengu apixaban og 1 (1,4%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). Í öllum tilvikum var um að ræða mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar. Greint var frá minniháttar blæðingum hjá 51 (35,7%) sjúklingi í apixaban hópnum og 21 (29,6%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Meiriháttar blæðing var skilgreind sem blæðing sem uppfyllir eitt eða fleiri eftirfarandi skilyrði:

(i) banvæn blæðing; (ii) klínískt sýnileg blæðing með minnkun á blóðrauða um a.m.k. 20 g/l (2 g/dl) á 24 klst. tímabili; (iii) blæðing sem er aftan skinu, í lungum, innan höfuðkúpu eða tengd miðtaugakerfi á annan hátt; og (iv) blæðing sem krefst inngrips á skurðstofu (þ.m.t. geislafræðileg inngrip).

Klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar var skilgreind sem annað eða bæði af eftirfarandi atriðum: (i) sýnileg blæðing sem krefst notkunar blóðafurða og sem er ekki bein afleiðing af undirliggjandi sjúkdómi sjúklingsins; (ii) blæðing sem stöðva þarf með lyfjagjöf eða aðgerð sem ekki er gerð á skurðstofu.

Minniháttar blæðing var skilgreind sem öll sýnileg eða bersýnileg merki um blæðingu sem ekki uppfyllir ofangreind skilyrði um annað hvort meiriháttar blæðingu eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki er meiriháttar. Tíðablæðing var flokkuð sem minniháttar blæðing frekar en klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar.

Hjá 53 sjúklingum í framhaldsfasanum sem fengu meðferð með apixabani var hvorki greint frá dauðsfalli sem tengdist endurteknu bláæðasegareki með eða án einkenna né dauðsfalli sem tengdist bláæðasegareki. Enginn sjúklingur í framhaldsfasanum fékk blæðingu sem metin var sem meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar. Átta (8/53; 15,1%) sjúklingar í framhaldsfasanum fengu minniháttar blæðingar.

Það voru 3 dauðsföll hjá apixaban hópnum og 1 dauðsfall hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, ekkert þeirra var talið tengjast meðferðinni að mati rannsakanda. Ekkert þessara dauðsfalla var vegna bláæðasegareks eða blæðingartilviks samkvæmt úrskurði óháðrar úrskurðarnefndar.

Öryggisgagnagrunnur fyrir apixaban hjá börnum byggist á rannsókn CV185325 við meðferð á bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki, auk PREVAPIX-ALL rannsóknarinnar og SAXOPHONE rannsóknarinnar á forvörn gegn bláæðasegareki og stakskammtarannsóknarinnar CV185118. Hann tekur til 970 barna, þar af fengu 568 apixaban.

Ábendingin forvörn gegn bláæðasegareki er ekki samþykkt fyrir börn.

Forvörn gegn bláæðasegareki hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein (ALL, LL)

Í PREVAPIX-ALL rannsókninni var samtals 512 sjúklingum á aldrinum ≥ 1 til < 18 ára með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein, sem gengust undir krabbameinslyfjameðferð meðal annars með asparínasa gegnum miðlægan bláæðalegg (indwelling central venous access device), slembiraðað 1:1 til að fá opna forvarnarmeðferð við segareki með apixabani eða hefðbundna meðferð (án altæks segavarnarlyfs). Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamspyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 2,5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 15). Apixaban var gefið sem 2,5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 25 dagar.

Tafla 15: Apixaban skammtar í PREVAPIX-ALL rannsókninni

Líkamspyngd	Skammtaáætlun
6 til $< 10,5$ kg	0,5 mg tvisvar á dag
10,5 til < 18 kg	1 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	1,5 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	2 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	2,5 mg tvisvar á dag

Aðalendapunktur verkunar var samsetning staðfestrar segamyndunar í djúplægum bláæðum með einkennum og án einkenna sem ekki leiddi til dauða, lungnasegareks, stökkstorku í bláæðum í heila og dauðsfalla sem tengdust bláæðasegareki. Tíðni aðalendapunkts verkunar var 31 (12,1%) hjá apixaban hópnum samanborið við 45 (17,6%) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Hlutfallsleg minnkun áhættu náði ekki marktækum mun.

Öryggisendapunktur voru staðfestir samkvæmt viðmiðum ISTH. Aðalöryggisendapunkturinn, meiriháttar blæðing, kom fram hjá 0,8% sjúklinga í hvorum meðferðarhópnum. Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 11 sjúklingum (4,3%) í apixaban hópnum og 3 sjúklingum (1,2%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Algengustu tilvik klínískt mikilvægra blæðinga sem ekki voru meiriháttar sem áttu þátt í meðferðarmuninum voru vægar til í meðallagi miklar blóðnasir. Minniháttar blæðingartilvik komu fram hjá 37 sjúklingum í apixaban hópnum (14,5%) og 20 sjúklingum (7,8%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Forvörn gegn segareki hjá börnum með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm

SAXOPHONE rannsóknin var opin, fjölsetra samanburðarrannsókn með 2:1 slembivali hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til < 18 ára með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm sem þurftu meðferð með segavarnarlyfi. Sjúklingar fengu annað hvort apixaban eða hefðbundna forvörn gegn segamyndun með K-vítamín hemli eða léttu (low molecular weight) heparíni. Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum stighækkandi skömmtum miðað við líkamsþyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 16). Apixaban var gefið sem 5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 331 dagur.

Tafla 16: Apixaban skammtar í SAXOPHONE rannsókninni

Líkamsþyngd	Skammtaáætlun
6 til < 9 kg	1 mg tvisvar á dag
9 til < 12 kg	1,5 mg tvisvar á dag
12 til < 18 kg	2 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	3 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	4 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	5 mg tvisvar á dag

Aðalöryggisendapunkturinn, samsetning staðfesta viðmiða samkvæmt ISTH fyrir meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar, kom fram hjá 1 (0,8%) af 126 sjúklingum í apixaban hópnum og 3 (4,8%) af 62 sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Tíðni aukaöryggisendapunkta fyrir staðfesta meiriháttar blæðingu, klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar og allar blæðingar var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum. Tilkynnt var um aukaöryggisendapunktinn, að notkun lyfsins væri hætt vegna aukaverkana, óþols eða blæðinga, hjá 7 (5,6%) einstaklingum í apixaban hópnum og 1 (1,6%) einstaklingi í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í hvorugum meðferðarhópnum fékk nokkur sjúklingur segarek. Í hvorugum meðferðarhópnum urðu dauðsföll.

Rannsókninni var með framsýnum hætti ætlað að vera lýsandi fyrir verkun og öryggi vegna lágrar tíðni segareks og blæðingartilvika sem búist var við hjá þessu þýði. Vegna þess hve tíðni segareks var lág í þessari rannsókn var ekki unnt að meta öryggi og ávinning með vissu.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á meðferð við segareki í bláæðum með Eliquis hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjáhvörf

Frásog

Hjá fullorðnum er nýting apixabans u.þ.b. 50% eftir skammta allt að 10 mg. Apixaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni ($C_{\max}$) 3-4 klst. eftir töfluinntöku. Samtímis fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né $C_{\max}$ eftir 10 mg skammt. Apixaban má taka með eða án matar.

Lyfjáhvörf apixabans eru línuleg og útsetning eykst í réttu hlutfalli við skammta til inntöku, allt að 10 mg. Við skammta ≥ 25 mg takmarkast frásog apixabans af uppleysingu þess og aðgengi þess minnkar. Mæligildi fyrir útsetningu fyrir apixabani sýna lítinn til miðlungsmikinn breytileika eða ~20% frávikshlutfall (coefficient of variation, CV) hjá sama einstaklingi og ~30% frávikshlutfall milli einstaklinga.

Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur sem leystar voru upp í 30 ml af vatni, var útsetningin sambærileg við útsetningu eftir gjöf á 2 heilum 5 mg töflur til inntöku. Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur með 30 g af eplamauki, var $C_{\max}$ og AUC 21% og 16% lægra, samanborið við gjöf á 2 heilum 5 mg töflum. Minnkun á útsetningu er ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Eftir gjöf á muldri 5 mg apixaban töflu sem leyst var upp í 60 ml af 5% glúkósalausn og gefið í gegnum magaslöngu, var útsetningin sambærileg við útsetningu sem fram kom í öðrum klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu skammt með stakri 5 mg apixaban töflu til inntöku.

Í ljósi hinna fyrirsjáanlegu, skammtaháðu, lyfjahvarfafræðilegu einkenna apixabans, gilda niðurstöður úr gerðum rannsóknum á aðgengi fyrir minni apixaban skammta.

Börn

Apixaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni ($C_{\max}$) hjá börnum u.þ.b. 2 klukkustundum eftir gjöf eins skammts.

Dreifing

Hjá fullorðnum er próteinbinding í plasma u.þ.b. 87%. Dreifingarrúmmál (V_{ss}) er u.þ.b. 21 lítri.

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um próteinbindingu í plasma hjá börnum.

Umbrot og brotthvarf

Brotthvarfsleiðir apixabans eru margar. Af gefnum apixaban skammti hjá fullorðnum endurheimtist u.þ.b. 25% sem umbrotsefni, meirihlutinn í hæðum. Hjá fullorðnum var útskilnaður apixabans um nýru u.þ.b. 27% af heildarúthreinsun. Að auki kom fram útskilnaður með galli í klínískum rannsóknum og beinn útskilnaður frá þörmum í rannsóknum sem ekki voru klínískar.

Hjá fullorðnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,3 l/klst. og helmingunartími u.þ.b. 12 klst.

Hjá börnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,0 l/klst.

Helstu leiðir umbrota eru o-metýlsviping og hydroxýltenging við 3-oxopiperidiny hlutann. Apixaban umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 með litlu framlagi frá CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, og 2J2. Óbreytt apixaban er mikilvægasta lyfjatengda efnið í plasma hjá mönnum með engin virk umbrotsefni

í blóði til staðar. Apixaban er hvarfefni flutningspróteinanna P-gp (P-glýkópróteins) og BCRP (breast cancer resistance protein).

Aldraðir

Plasmaþéttni hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára) var hærri en plasmaþéttni hjá yngri sjúklingum, meðalgildi AUC voru u.þ.b. 32% hærri en enginn munur var á C_{max} .

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á hámarksþéttni apixabans. Aukning varð á útsetningu fyrir apixabani sem samsvarar skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínínúthreinsun. Hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51-80 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) var plasmaþéttni apixabans (AUC) 16%, 29% og 44% aukin, talið í réttari röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega kreatínínúthreinsun. Skert nýrnastarfsemi hafði engin augljós áhrif á sambandið á milli þéttni apixabans í plasma og virkni gegn storkuþætti Xa.

Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD, end-stage renal disease) jókst AUC fyrir apixaban um 36% þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani strax eftir blóðskilun, samanborið við niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun sem hófst tveimur klukkustundum eftir gjöf á stökum 5 mg skammti af apixabani minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá þessum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, en það samsvarar úthreinsun um 18 ml/mín. á apixabani með skilun. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að ráða bót á ofskömmtun á apixabani.

Hjá börnum ≥ 2 ára er alvarlega skert nýrnastarfsemi skilgreind samkvæmt áætluðum gauksúlnarhraða (eGFR) minni en 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs. Í rannsókn CV185325 hjá sjúklingum yngri en 2 ára eru greinimörk alvarlega skertrar nýrnastarfsemi eftir kyni og aldri tekin saman í töflu 17 hér á eftir; þar sem hver greinimörk samsvara eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs hjá sjúklingum ≥ 2 ára.

Tafla 17: eGFR hæfisgreinimörk í rannsókn CV185325

Aldur (kyn)	GFR viðmiðunarbíl (ml/mín./1,73 m ²)	Hæfisgreinimörk fyrir eGFR*
1 vikna (drengir og stúlkur)	41 ± 15	≥ 8
2–8 vikna (drengir og stúlkur)	66 ± 25	≥ 12
> 8 vikna til < 2 ára (drengir og stúlkur)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ára (drengir og stúlkur)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ára (drengir)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ára (stúlkur)	126 ± 22	≥ 30
*Hæfisgreinimörk fyrir þáttöku í rannsókn CV185325 þar sem áætlaður gauksúlnarhraði (eGFR) var reiknaður út samkvæmt uppfærðri klínískri jöfnu Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Þessi greinimörk samkvæmt rannsóknaráætlun samsvara því eGFR-gildi sem skilgreindi væntanlegan sjúkling með „ófullnægjandi nýrnastarfsemi“ ef hann var undir því sem útilokaði þáttöku viðkomandi sjúklings í rannsókn CV185325. Hver greinimörk voru skilgreind sem eGFR < 30% af einu staðalfráviki undir GFR viðmiðunarbíl fyrir aldur og kyn. Greinimörk hjá sjúklingum < 2 ára samsvara eGFR < 30 ml/mín./1,73 m ² sem er hefðbundin skilgreining á alvarlega skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum > 2 ára.		

Börn með gauksúlnarhraða ≤ 55 ml/mín./1,73 m² tóku ekki þátt í rannsókn CV185325, jafnvel þótt þau sem voru með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs) væru hæf til þáttöku. Samkvæmt upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá öllum börnum sem hafa fengið meðferð með apixabani er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem 8 einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi, Child Pugh A skor 5 (n = 6) eða 6 (n = 2) og 8 einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi, Child Pugh B skor 7 (n = 6) eða 8 (n = 2), voru bornir saman við 16 heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi, urðu engar breytingar eftir stakan 5 mg skammt á lyfjahvörfum og lyfhrifum apixabans hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Breytingar á virkni gegn storkupætti Xa og breytingar á INR voru sambærilegar milli einstaklinga með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga.

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Kyn

Útsetning fyrir apixabani var u.þ.b. 18% hærri hjá konum en körlum.

Kynjamunur á lyfjahvörfum var ekki rannsakaður hjá börnum.

Þjóðerni og kynþáttur

Í I. stigs rannsóknum kom enginn merkjanlegur munur fram á lyfjahvörfum milli hvítra, asískra og svartra einstaklinga. Niðurstöður þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu apixaban voru almennt í samræmi við niðurstöðurnar úr I. stigs rannsóknunum.

Munur á lyfjahvörfum með tilliti til þjóðaruppruna eða kynþáttar var ekki rannsakaður hjá börnum.

Líkamsþyngd

Samanborið við útsetningu fyrir apixabani hjá einstaklingum með líkamsþyngd á bilinu 65-85 kg, tengdist líkamsþyngd > 120 kg u.þ.b. 30% minni útsetningu og líkamsþyngd < 50 kg u.þ.b. 30% meiri útsetningu.

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd.

Lyfjahvörf/lyfhrif samband

Hjá fullorðnum hefur lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið milli plasmaþéttni apixabans og nokkurra endapunkta varðandi lyfhrif (virkni gegn storkupætti Xa, INR, PT, aPTT) verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (0,5-50 mg). Sambandinu á milli plasmaþéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa er best lýst með línulegu líkani. Lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið sem sást hjá sjúklingum sem fengu apixaban var í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum.

Með svipuðum hætti benda niðurstöður úr mati á lyfjahvörfum/lyfhrifum apixabans hjá börnum til línulegs sambands á milli plasmaþéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa. Það er í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, frjósemi og þroska fósturvísis-fósturs og eituráhrifa á ungviði.

Helstu áhrifin sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta tengdust lyfhrifum apixabans á blóðstorku. Í rannsóknum á eiturverkunum komu lítil sem engin áhrif á blæðingarhneigð í ljós. Þar sem þetta getur verið vegna minna næmis tegunda í forklínískum

rannsóknnum samanborið við hjá mönnum, skal engu að síður túlka þessar niðurstöður með varúð þegar þær eru heimfærðar upp á menn.

Í rottumjólk fannst hátt hlutfall miðað við plasmaþéttni hjá móður ($C_{\max}$ u.þ.b. 8, AUC u.þ.b. 30), hugsanlega vegna virks flutnings í mjólkina.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósi
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríumkroskarmellósi
Natríumlaurýlsúlfat
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð:

Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Tríacetín
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál-PVC/PVdC þynnur. Öskjur með 10, 20, 60, 168 eða 200 filmuhúðuðum töflum.

Ál-PVC/PVdC gataðar skammtaþynnur með 60 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. maí 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. janúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Eliquis 5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 103 mg laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Bleikar sporöskjulaga töflur (10 mm x 5 mm) merktar með 894 á annarri hliðinni og 5 á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥ 75 ára, háþrýsting, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur $\geq$ II).

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 fyrir sjúklinga með lungnasegarek og hvíult blóðfræðilegt ástand).

Börn

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf)

Ráðlagður skammtur af apixabani er 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring.

Skammtaminnkun

Ráðlagður skammtur af apixabani er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif ótengt lokusjúkdómi (NVAf) og a.m.k. tvo eftirtalinna þátta: aldur ≥ 80 ára, líkamsþyngd ≤ 60 kg eða kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l).

Meðferðin er til langframa.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af apixabani til meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferðar við lungnasegareki er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, en eftir það 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Samkvæmt fyrirbyggjandi meðferðarleiðbeiningum ætti takmörkuð tímalengd meðferðar (ekki skemmri en 3 mánuðir) að byggja á skammvinnu áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka, rúmlegu).

Ráðlagður skammtur af apixabani sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki er 2,5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Þegar lyfið er ætlað sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki skal hefja meðferð með 2,5 mg skammti tvisvar á sólarhring að lokinni 6 mánaða meðferð með apixabani með skammtastærðinni 5 mg tvisvar á sólarhring, eða meðferð með öðru segavarnarlyfi, eins og fram kemur í töflu 1 hér að neðan (sjá einnig kafla 5.1)

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar (forvörn gegn bláæðasegareki (VTEt))

	Skammtaáætlun	Hámarks dagskammtur
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	10 mg tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana	20 mg
	eftir það 5 mg tvisvar á sólarhring	10 mg
Forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	2,5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg

Tímalengd heildarmeðferðar skal vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi meðferðar og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum

Meðferð með apixabani hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára á að hefja eftir minnst 5 daga upphafssegavarnarmeðferð með lyfi eil inndælingar (sjá kafla 5.1).

Meðferð með apixabani hjá börnum byggist á skömmtum sem eru aðlagðir að þyngd. Ráðlagður skammtur af apixabani hjá börnum sem vega ≥ 35 kg er sýndur í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar fyrir meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum sem vega ≥ 35 kg (eftir upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar)

	Dagar 1-7		Dagur 8 og eftir það	
Líkamsþyngd (kg)	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag
≥ 35	10 mg tvisvar á dag	20 mg	5 mg tvisvar á dag	10 mg

Sjá leiðbeiningar í samantekt á eiginleikum Eliquis kynnis í hylkjum sem á að opna og Eliquis húðaðs kynnis í skammtapokum fyrir sjúklinga sem vega < 35 kg.

Samkvæmt meðferðarleiðbeiningum fyrir bláæðasegarek hjá börnum á lengd heildarmeðferðar að vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi af meðferð og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Gleymdir skammtar hjá fullorðnum og börnum

Morgunskammt sem gleymst hefur að taka á að taka um leið og tekið er eftir því og hann má taka um leið og kvöldskammtinn. Kvöldskammt sem gleymst hefur að taka má aðeins taka sama kvöld, sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta næsta morgun. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka venjulegan skammt tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Skipt um lyf

Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar yfir í Eliquis (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt (sjá kafla 4.5). Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis.

Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Eliquis

Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Eliquis á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Eliquis þegar INR-gildi (international normalised ratio) er orðið < 2 .

Skipt úr Eliquis yfir í meðferð með K-vítamín hemli

Þegar skipt er um meðferð úr Eliquis í K-vítamín hemli (VKA) á að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Eliquis og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Eliquis er tekinn. Halda á áfram að nota Eliquis og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið ≥ 2 .

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn.

Aldraðir

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (VTet) – Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) – Ekki er þörf á aðlögun skammta nema að uppfylltum skilyrðum um skammtaminnkun (sjá *Skammtaminnkun* í byrjun kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir sjúklingar:

Hjá fullorðnum sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi gilda eftirfarandi ráðleggingar:

- til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTet) er ekki þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).
- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) sem hafa kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) og eru ≥ 80 ára eða með líkamsþyngd ≤ 60 kg, skal gefa minni skammt (sjá *Skammtaminnkun*, undirfyrirsögn hér fyrir ofan). Ef ekki eru aðrar forsendur fyrir skammtaminnkun (aldur, líkamsþyngd) er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.4 og 5.2):

- sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTet) skal nota apixaban með varúð;
- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF), skulu sjúklingar fá minni skammtinn af apixabani, sem er 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Byggt á upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá börnum (sjá kafla 5.2) er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Eliquis er ekki ætlað fullorðnum sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B). Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð gildi lifrarensíma með alanín amínótransferasa (ALAT)/aspartat amínótransferasa (ASAT) > 2 föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥ 1.5 föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun Eliquis hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Eliquis er hafin.

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngd

Meðferð við bláæðasegareki – Ekki er þörf á að aðlagas kammta hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) – Ekki er þörf á að aðlaga skammta nema skilyrði til þess séu fyrir hendi (sjá *Skammtaminnkun* fremst í kafla 4.2).

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Kyn

Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem fara í brennsluaðgerð með hjartapræðingu (gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum)

Sjúklingar mega halda áfram apixaban meðferð meðan þeir eru í brennsluaðgerð með hjartapræðingu (catheter ablation) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Sjúklingar sem fá rafvendingu

Hefja má apixaban meðferð eða halda henni áfram hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og gætu þurft að fá rafvendingu.

Hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með segavarnarlyfjum skal íhuga að útiloka blóðsega í vinstri gátt með því að styðjast við myndgreiningu (t.d. með hjartaómun um vélinda (TEE) eða tölvusneiðmyndatöku (CT)) fyrir rafvendingu, í samræmi við venjubundnar klínískar leiðbeiningar.

Hjá sjúklingum sem eru að hefja apixaban meðferð skal gefa 5 mg tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) fyrir rafvendingu til að tryggja viðunandi segavörn (sjá kafla 5.1). Minnka skal

skammtagið í 2,5 mg apixaban tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan).

Ef þörf er á rafvendingu áður en hægt er að gefa 5 skammta af apixabani, skal gefa 10 mg hleðsluskammt og síðan 5 mg tvisvar á sólarhring. Minnka skal skammtaáætlunina í 5 mg hleðsluskammt og síðan 2,5 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan). Gjölf hleðsluskammts skal fara fram a.m.k. 2 klst. fyrir rafvendingu (sjá kafla 5.1).

Hjá öllum sjúklingum sem fá rafvendingu skal, áður en rafvending er gerð, staðfesta að sjúklingurinn hafi tekið apixaban eins og mælt er fyrir um. Ákvörðun um upphaf og tímalengd meðferðar skal taka mið af viðurkenndum leiðbeinandi ráðleggingum um segavarnarmeðferð hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu.

Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVA) og brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um meðferð með apixabani í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum þegar það er notað samhliða lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun eftir að blæðingarstöðvun hefur verið náð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá nýburum eða við öðrum ábendingum (sjá einnig kafla 5.1). Þess vegna er Eliquis ekki ráðlagt til notkunar hjá nýburum eða hjá börnum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við ábendingunni forvörn gegn segareki. Fyrirliggjandi upplýsingum um forvörn gegn segareki er lýst í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja skammta.

Lyfjagið hjá fullorðnum og börnum

Til inntöku.

Eliquis á að gleypa með vatni, með eða án matar.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflurnar heilar, má mylja Eliquis töflurnar og blanda í vatn, 5% glúkósalausn eða eplasafa eða við eplamauk og gefa strax til inntöku (sjá kafla 5.2). Að öðrum kosti má mylja Eliquis töflurnar og blanda í 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn og gefa strax um magaslöngu (sjá kafla 5.2).

Muldar Eliquis töflur eru stöðugar í vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa og eplamauki í allt að 4 klst.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk blæðing sem hefur klíniska þýðingu.
- Lífarsjúkdómur sem fylgir blóðstorkuvilli og blæðingarhætta sem hefur klíniska þýðingu (sjá kafla 5.2).
- Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila.

- Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran etexilat o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.2), ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlæggi bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem taka apixaban með tilliti til vísbendinga um blæðingar, líkt og gert er varðandi önnur segavarnarlyf. Ráðlegt er að nota lyfið með varúð ef um aukna blæðingarhættu er að ræða. Hætta skal gjöf apixabans ef alvarleg blæðing kemur fram (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixabani, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixabani getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtun og við bráðaskurðaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Sérstakt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans er tiltækt handa fullorðnum. Hins vegar hafa öryggi og verkun þess ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikumandexanet alfa). Íhuga má blóðgjöf með ferskfrystu plasma, gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Samt sem áður er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið apixaban.

Milliverkun við önnur lyf sem hefur áhrif á blóðstorknun

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun apixabans og blóðflöguhemjandi lyfja eykur blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eiga að fá samtímis meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhæmlum (SNRI), eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þ.m.t. asetýlsalisýlsýru.

Ekki á að nota önnur lyf sem hamla samloðun blóðflagna samhliða apixabani eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með gáttatíf og kvilla sem krefjast meðferðar með einu eða tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna ber að meta vandlega hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu áður en slík meðferð er veitt samhliða meðferð með Eliquis.

Í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf jók samhliða notkun asetýlsalisýlsýru hættu á meiriháttar blæðingum hjá sjúklingum sem fengu apixaban úr 1,8% á ári í 3,4% á ári og jók blæðingarhættu hjá sjúklingum sem fengu warfarín úr 2,7% á ári í 4,6% á ári. Í rannsókninni var takmörkuð (2,1%) notkun samhliða meðferðar með tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn tóku þátt sjúklingar með gáttatíf með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gengust undir kransæðavíkkun og áætlað var að veita meðferð með P2Y12 hemli, með eða án asetýlsalisýlsýru og segavarnarlyfi til inntöku (annaðhvort apixabani eða K-vítamín hemli (VKA)) í 6 mánuði. Samhliðanotkun asetýlsalisýlsýru jók hættu á meiriháttar blæðingum eða klínískt mikilvægum blæðingum sem ekki voru meiriháttar (Clinically Relevant Non-Major, CRNM), samkvæmt ISTH

(International Society on Thrombosis and Hemostasis) hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með apixabani úr 16,4% á ári í 33,1% á ári (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum í mikilli áhættu eftir brátt kransæðaheilkenni án gáttatífs, sem einkennist af mörgum samhliða hjartakvillum og öðrum kvillum og fengu asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru og clopidogrel saman, var tilkynnt um marktækt aukna hættu á meiriháttar blæðingum samkvæmt ISTH hjá sjúklingum sem fengu apixaban (5,13% á ári) borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (2,04% á ári).

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægri blæðingu hjá 12 börnum sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi

Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi hjá sjúklingum sem fengu apixaban (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með gervihjartalokur

Öryggi og verkun apixabans hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur, með eða án gáttatífs. Því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þeim hópi.

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gervihjartalokur. Því er ekki mælt með notkun apixabans.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun, þ.m.t. apixaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Skurðaðgerðir og önnur ífarandi inngríp

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 48 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngríp ef þeim fylgir mikil eða miðlungi mikil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngríp þar sem ekki er hægt að útiloka líkur á klínískt mikilvægri blæðingu eða blæðingarhætta er óásættanleg.

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 24 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngríp ef þeim fylgir lítil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngríp þar sem gera má ráð fyrir að blæðing, ef til hennar kemur, verði í lágmarki, valdi ekki hættu vegna staðsetningar sinnar eða auðvelt sé að hafa hemil á henni.

Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð eða ífarandi inngrípi ber að gæta viðeigandi varúðar og taka tillit til aukinnar blæðingarhættu. Meta ber blæðingarhættu í samhengi við nauðsyn inngrípsins.

Hefja á meðferð með apixabani eins fljótt og auðið er á ný eftir ífarandi inngríp eða skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og fullnægjandi stöðvun blæðinga hafi tekist (upplýsingar um rafvendingu eru í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem gangast undir brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs, er ekki þörf á að hætta gjöf apixabans (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Tímabundin stöðvun meðferðar

Hætta á segamyndun hjá sjúklingum eykst ef hætt er að nota segavarnarlyf, þ.m.t. apixaban, vegna virkrar blæðingar, valkvæðrar skurðaðgerðar eða annarra ífarandi inngripa. Forðast ætti hlé á meðferð, en ef nauðsynlegt reynist að gera hlé á segavarnarmeðferð með apixabani af einhverjum ástæðum á að hefja hana á ný eins fljótt og kostur er.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segarek eftir aðgerð, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lómunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi utanbastsleggur (indwelling epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Fjarlægja verður inniliggjandi utanbastslegg eða legg í mænugöngum að minnsta kosti 5 klst. áður en fyrsti skammtur af apixabani er gefinn. Líkurnar geta einnig aukist við áverka við utanbasts- eða mænustungur eða vegna endurtekinnar stungna. Fylgjast verður reglulega með sjúklingum með tilliti til einkenna um skerta taugastarfsemi (t.d. dofi, eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga er gerð, skal lækni meta hugsanlegan ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf sem fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun.

Engin klínísk reynsla er af notkun apixabans með inniliggjandi legg í mænugöngum eða utanbasts. Ef þörf er á slíkri notkun ættu á grundvelli gagna um lyfjahvörf að líða 20-30 klst. (þ.e. 2 faldur helmingunartími) eftir síðasta skammt af apixabani þar til leggurinn er fjarlægður og sleppa ætti a.m.k. einum skammti áður en leggurinn er fjarlægður. Gefa má næsta skammt af apixabani a.m.k. 5 klst. eftir að leggurinn er fjarlægður. Eins og við á um öll ný segavarnarlyf er reynsla af notkun lyfsins við mænudeyfingu (neuraxial blockade) takmörkuð og sérstakrar varúðar er því þörf ef apixaban er notað samtímis mænudeyfingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tímasetningu þegar mænu- /utanbastsleggur er settur í eða fjarlægður hjá börnum sem nota apixaban. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun apixabans og íhuga notkun skammverkandi segavarnarlyfs til inndælingar.

Sjúklingar með lungnasegarek sem einnig eru með óstöðugt blóðflæði eða sjúklingar sem þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum

Ekki er mælt með notkun apixabans í stað ósundurgreinds (unfractionated) heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek, sem einnig eru með hvíkul blóðaflæðilegt ástand eða þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi apixabans við slíkar klínískar aðstæður.

Sjúklingar með virkt krabbamein

Sjúklingar með virkt krabbamein geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum og blæðingum. Þegar apixaban er íhugað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum eða við lungnasegareki hjá sjúklingum með krabbamein þarf að fara fram vandlegt mat á ávinningi samanborið við áhættu (sjá einnig kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Fullorðnir sjúklingar

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til aukinnar þéttni apixabans hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) sem getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET) skal

nota apixaban með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) ættu sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) og sjúklingar með kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) sem eru ≥ 80 ára eða vega ≤ 60 kg að fá minni skammta af apixabani, 2,5 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Börn

Börn með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð og því eiga þau ekki að fá apixaban (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Aldraðir

Hættan á blæðingu kann að aukast með aldrinum (sjá kafla 5.2).

Einnig skal gæta varúðar við samhliða gjöf apixabans og asetýlsalisýlsýru hjá öldruðum vegna hugsanlega aukinnar blæðingarhættu.

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum getur lág líkamsþyngd (< 60 kg) aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:

Apixaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist blóðstorkukvilla og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím ALAT/ASAT > 2 föld eðlileg efri mörk eða heildar bilirúbin ≥ 1.5 föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota apixaban með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með apixabani er hafin.

Apibaxan hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Milliverkanir við cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glýkóprótein (P-gp) hemla

Ekki er mælt með gjöf apixabans hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, svo sem azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir). Þessi lyf geta aukið útsetningu fyrir apixabani tvöfalt (sjá kafla 4.5) eða meira ef viðbótarþættir sem auka útsetningu fyrir apixabani eru fyrir hendi (t.d. alvarlega skert nýrnastarfsemi).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP 3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.5).

Milliverkun við CYP3A4 og P-gp örva

Samtímis notkun apixabans með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur leitt til ~50% minni útsetningar fyrir apixabani. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með hjartatíf, kom fram minnkuð verkun og aukin hætta á blæðingu við samhliða notkun apixabans og sterkra örva, bæði CYP3A4 og P-gp, samanborið við notkun apixabans eins og sér.

Fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með bæði öflugum CYP3A4 örva og P-gp örva eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.5):

- sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki skal nota apixaban með varúð.
- við meðferð á segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferð á lungnasegareki ætti ekki að nota apixaban þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP 3A4 og P-gp örvum (sjá kafla 4.5).

Rannsóknaniðurstöður

Apixaban hefur áhrif á storkupróf [t.d. prótrombín tíma (PT), INR og virkjaðan tromboplastín tíma (aPTT)] eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru litlar og breytileiki þeirra var mikill (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar um hjálparefni

Eliquis inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf apixabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring), sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, leiddi til tvöfaldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

Notkun apixabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.4) eins og azol-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir) (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem ekki eru öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp (t.d. amíodarón, klaritrómýcín, diltíazem, flúcónazól, naproxen, kínidín, verapamíl) geti aukið plasmabéttni apixabans lítilsháttar. Ekki er þörf á að aðlaga skammta apixabans þegar lyfið er gefið samtímis lyfjum sem eru ekki öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp. Diltíazem (360 mg einu sinni á sólarhring) sem talinn er meðalöflugur CYP3A4 hemill og veikur P-gp hemill, leiddi t.d. til 1,4 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á C_{max} fyrir apixaban. Naproxen (500 mg stakur skammtur) sem hamlar P-gp en ekki CYP3A4, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban. Klaritrómýcín (500 mg tvisvar á dag) sem hamlar P-gp og er öflugur CYP3A4 hemill, leiddi til 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

CYP3A4 og P-gp örvar

Samtímis gjöf apixabans með rifampicini, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi, leiddi til u.þ.b. 54% lækkunar á meðalgildum AUC og 42% lækkunar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samtímis notkun apixabans með öðrum öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur einnig leitt til minnkaðrar þéttni apixabans í plasma. Ekki þarf að gera breytingar á skammtastærðum apixabans við samhliða meðferð með slíkum lyfjum, en fyrir sjúklinga sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum skal nota apixaban með varúð sem forvörn gegn heillaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki. Ekki er mælt með notkun apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinu öðru segavarnarlyfi nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða ef ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.3).

Eftir samtímis gjöf enoxaparins (40 mg stakur skammtur) og apixabans (5 mg stakur skammtur) komu samanlögð áhrif á virkni gegn storkuþætti Xa fram.

Milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa og lyfhrifa voru ekki augljósar þegar apixaban var gefið samtímis asetýlsalisýlsýru 325 mg einu sinni á sólarhring.

Þegar apixaban var gefið samtímis clopidogreli (75 mg einu sinni á sólarhring) eða í samsetningunni clopidogrel 75 mg og asetýlsalisýlsýra 162 mg einu sinni á sólarhring, eða með prasugreli (60 mg og svo 10 mg einu sinni á sólarhring), í I. stigs rannsóknum kom ekki fram umtalsverð aukning á blæðingartíma á hefðbundnum prófunum á blæðingartíma, eða frekari hömlun á samloðun blóðflagna samanborið við gjöf blóðflöguhemjandi lyfja án apixabans. Aukning á storkuprófum (PT, INR og aPTT) var í samræmi við áhrif apixabans eins sér.

Naproxen (500 mg) sem er P-gp hemill leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildum AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samsvarandi aukning á storkuprófum sást fyrir apixaban. Engar breytingar sást á áhrifum naproxens á arachidonic sýru-örvaða samloðun blóðflagna og engin lenging á blæðingartíma sem hafði klíniska þýðingu, eftir samtímis gjöf apixabans og naproxens.

Þrátt fyrir þessar niðurstöður getur lyfhrifasvörun verið greinilegri hjá sumum einstaklingum þegar blóðflöguhemjandi lyf eru gefin ásamt apixibani. Gæta skal varúðar við notkun apixabans þegar lyfið er notað samtímis sértækum serótónín endurupptökuhemlum/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum, bólgueyðandi gigtarlyfjum, asetýlsalisýlsýru og/eða P2Y₁₂ hemlum þar sem slík lyf auka yfirleitt blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun samtímis öðrum lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (eins og GPIIb/IIIa viðtakahemlum, dipyridamoli, dextrani eða sulfínpyrazoni) eða segaleysandi efnum. Þar sem slík lyf auka blæðingarhættu er notkun þeirra samtímis apixabani ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægum blæðingatilvikum hjá börnunum 12 sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Samtímis meðferð með öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa sáust þegar apixaban var gefið samtímis atenololi eða famotidini. Samtímis gjöf apixabans 10 mg með atenololi 100 mg hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apixabans. Eftir gjöf lyfjanna tveggja samtímis, voru meðalgildi AUC 15% lægri og meðalgildi C_{max} 18% lægri fyrir apixaban en þegar það var gefið eitt sér. Gjöf apixabans 10 mg með famotidini 40 mg hafði engin áhrif á AUC eða C_{max} fyrir apixaban.

Áhrif apixabans á önnur lyf

Apixaban rannsóknir *in vitro* sýndu engin hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eða CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og væg hamlandi áhrif á virkni CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) í þéttni sem er marktækt meiri en hámarksplasmaþéttni sem sést hefur hjá sjúklingum. Apixaban örvaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 við þéttni allt að $20 \mu M$. Því er ekki gert ráð fyrir að apixaban breyti úthreinsun umbrotsefna lyfja sem eru gefin samtímis og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Apixaban hamlar ekki marktækt P-gp.

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði apixaban ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf digoxins, naproxens eða atenolols, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Digoxin

Samtímis gjöf apixabans (20 mg einu sinni á sólarhring) og digoxins (0,25 mg einu sinni á sólarhring), sem er hvarfefni P-gp, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir digoxin. Þess vegna hamlar apixaban ekki P-gp miðluðum hvarfefnaflutningi.

Naproxen

Samtímis gjöf stakra skammta af apixabani (10 mg) og naproxeni (500 mg), sem er algengt bólgueyðandi gigtarlyf, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir naproxen.

Atenolol

Samtímis gjöf staks skammts af apixabani (10 mg) og atenolols (100 mg), sem er algengur beta-blokki, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atenolols.

Lyfjakol

Gjöf lyfjakola dregur úr útsetningu fyrir apixabani (sjá kafla 4.9).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum. Upplýsingarnar um milliverkanir hér fyrir ofan eru fengnar hjá fullorðnum og hafa skal í huga varnaðarorð í kafla 4.4 þegar um börn er að ræða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun apixabans á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun apixabans á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort apixaban eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að apixaban skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagið eða stöðva/gera hlé á apixaban meðferð með tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Í rannsóknum á dýrum sem fengu apixaban komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eliquis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Hjá fullorðnum hefur öryggi apixabans verið rannsakað í sjö III. stigs klínískum rannsóknum sem tóku til yfir 21.000 sjúklinga: yfir 5.000 sjúklinga í rannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp) og yfir 11.000 sjúklinga í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og yfir 4.000 sjúklinga í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTET), þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 20 dagar, 1,7 ár eða 221 dagar (sjá kafla 5.1).

Algengar aukaverkanir voru blæðingar, mar, blóðnasir og margúll (sjá sambærilegar aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani 24,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín og 9,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við asetýlsalisýlsýru. Í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín var tíðni meiriháttar blæðinga í meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. blæðing í efri hluta meltingarveg, neðri hluta meltingarveg og endaparmi) hjá þeim sem fengu apixaban 0,76% á ári. Tíðni meiriháttar blæðinga í auga samkvæmt ISTH hjá þeim sem fengu apixaban var 0,18% á ári.

Í rannsóknum á VTET var heildartíðni aukaverkana af apixabani sem tengdust blæðingum 15,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin/warfarín og 13,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) hjá fullorðnum fyrir NVAF og VTEp eða VTET, og hjá börnum á aldrinum frá 28 daga til < 18 ára fyrir meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (VTET) og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki (VTE).

Tíðni aukaverkana hjá börnum sem koma fram í töflu 3 er fengin úr rannsókn CV185325, þar sem þau fengu apixaban til meðferðar gegn bláæðasegareki og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Tafla 3: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Blóð og eitlar</i>			
Blóðleysi	Algengar	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>			
Ofnæmi, ofnæmisbjúgur og bráðafnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar [‡]
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar*	Algengar
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>			
Heilablæðing [†]	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Augu</i>			
Blæðing í augum (þ.m.t. tárublæðing)	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Æðar</i>			
Blæðing, margúll	Algengar	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur (m.a. lágþrýstingur í tengslum við aðgerð)	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing í kviðarholi	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>			
Blóðnasir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blæðing frá öndunarvegi	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>			
Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blæðandi gyllinæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blæðing úr munni	Sjaldgæfar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blóðhægðir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing úr endaparmi, tannholdsblæðing	Algengar	Algengar	Algengar
Aftanskinublæðing (retroperitoneal haemorrhage)	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Lifur og gall</i>			

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Hækkun á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>			
Húðútbrot	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hárlos	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Regnbogaroði	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>			
Blæðing í vöðva	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Nýru og þvagfæri</i>			
Blóðmiga	Algengar	Algengar	Algengar
Nýrnakvilli tengdur segavarnarmedferð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
Óeðlileg blæðing frá leggöngum, blæðing frá þvagfærum	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar [§]
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Blæðing á notkunarstað	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>			
Leynd blæðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>			
Mar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing eftir aðgerðir (m.a. margúll eftir aðgerðir, blæðing úr sárum, blæðing úr æð frá stungustað og blæðing frá hollegssvæði) vætl úr sári, blæðing frá skurðstað (m.a. margúll á skurðstað), blæðing í aðgerð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá áverkum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

*Það voru engin tilvik um útbreiddan kláða í CV185057 (langtímaforvörn gegn bláæðasegareki)

† Hugtakið „heilablæðing“ nær yfir allar blæðingar í höfuðkúpu eða mænu (t.d. blæðingarslag eða blæðingar í gráhyði, hnykli, heilahólfum eða innanbasts).

‡ Felur í sér bráðafnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi og ofnæmi.

§ Felur í sér miklar tíðablæðingar, millitíðablæðingar og blæðingu frá leggöngum.

Notkun apixabans getur tengst aukinni hættu á leyndum eða sýnilegum blæðingum frá vefjum eða líffærum sem geta valdið blóðleysi í kjölfar blæðingar. Teikn, einkenni og alvarleiki eru mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingarinnar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Öryggi apixabans var rannsakað í einni I. stigs og þremur II./III. stigs klínískum rannsóknum hjá 970 sjúklingum. Af þeim fengu 568 einn eða fleiri skammta af apixabani, þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 1, 24, 331 og 80 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1). Sjúklingarnir fengu apixaban skammta sem voru aðlagðir þýngd og í lyfjaformi sem hentaði aldri þeirra.

Á heildina litið var öryggissnið apixabans hjá börnum á aldrinum 28 daga til < 18 ára svipað og hjá fullorðnum og var almennt sambærilegt hjá mismunandi aldurshópum barna.

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar hjá börnum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing frá leggöngum (sjá upplýsingar um aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 3).

Hjá börnum var oftast greint frá blóðnösum (mjög algengar), óeðlilegri blæðingu frá leggöngum (mjög algengar), ofnæmi og bráðafnæmi (algengar), kláða (algengar), lágþrýstingi (algengar), blóðhægðum (algengar), hækkun á aspartat amínótransferasa (algengar), hárlosi (algengar) og blæðingu eftir aðgerðir (algengar) samanborið við hjá fullorðnum sem fengu meðferð með apixabani, en í sama tíðniflokki og hjá börnum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð; eina undantekningin var óeðlileg blæðing frá leggöngum sem var tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í öllum tilvikum nema einu voru hækkar transamínasa í lifur tilkynntar hjá börnum sem fengu samtímis krabbameinslyfjameðferð við undirliggjandi illkynja sjúkdómi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun apixabans getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Ef blæðing á sér stað skal hætta meðferð og rannsaka orsök hennar. Íhuga skal viðeigandi meðferð, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð, blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf efnis sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa (sjá kafla 4.4).

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli apixaban engum klínískt mikilvægum aukaverkunum þegar það var gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum til inntöku í skömmtum allt að 50 mg á sólarhring í 3-7 sólarhringa (25 mg tvisvar á sólarhring í 7 sólarhringa eða 50 mg einu sinni á dag í 3 sólarhringa).

Virk lyfjakol drógu úr meðalgildi AUC fyrir apixaban um 50% ef þau voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku og um 27% ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku 20 mg skammts af apixabani hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, en höfðu ekki áhrif á C_{max} . Meðalhelmingunartími apixabans styttesti úr 13,4 klukkustundum ef apixaban var gefið eitt sér í 5,3 klukkustundir ef virk lyfjakol voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku apixabans og 4,9 klukkustundir ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku. Því kann gjöf virkra lyfjakola að gagnast við meðferð vegna ofskömmtnunar apixabans eða inntöku lyfsins fyrir slysi.

Blóðskilun minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani til inntöku. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að meðhöndla ofskömmtnun á apixabani.

Við aðstæður þar sem þörf er á viðsnúningi á segavörn vegna lífshættulegrar eða stjórnlausrar blæðingar, er fánlegt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Viðsnúningur á lyfhrifum apixabans, eins og sést á breytingum á greiningu trombínmyndunar, var augljós við lok innrennslis og náði grunnigildi innan 4 klst. eftir upphaf 30 mínútna 4-þátta PCC innrennslis hjá heilbrigðum einstaklingum. Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá einstaklingum sem hafa fengið apixaban. Engin reynsla er enn sem komið er af notkun raðbrigðastorkupáttar VIIa hjá einstaklingum sem fá apixaban. Íhuga má endurtekna gjöf raðbrigðastorkupáttar VIIa og stilla skammta með hliðsjón af því hvernig gengur að draga úr blæðingunni.

Notkun sérstaks efnis (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans hefur ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikumandexanet alfa). Einnig má íhuga blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa.

Íhuga skal, ef hægt er, að leita ráðgjafar frá sérfræðingi í blóðstorknun, ef upp kemur mikil blæðing.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC flokkur: B01AF02

Verkunarháttur

Apixaban er ætlað til inntöku og er öflugur, afturkræfur, beinn og mjög sértækur hemill á virkniset storkupáttar Xa. Ekki er þörf á antitrombín III til að ná fram segavarnarvirkni. Apixaban hamlar óbundnum og blóðkekkjabundnum storkupætti Xa og prótrombínasavirkni. Apixaban hefur engin bein áhrif á samloðun blóðflagna en hamlar óbeint samloðun blóðflagna af völdum trombíns. Með því að hamla storkupætti Xa kemur apixaban í veg fyrir myndun trombíns og segamyndun. Forklínískar rannsóknir með apixabani hjá dýrum hafa sýnt segavarnandi verkun sem kom í veg fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum, í skömmtum sem viðhalda storkukerfi blóðs.

Lyfhrif

Lyfhrif apixabans endurspeglast af verkunarhættinum (FXa hömlun). Vegna hömlunar FXa lengir apixaban storkunartíma á storkuprófum t.d. prótrombín tíma (PT), INR (International Normalized Ratio) og aPTT (activated partial thromboplastin time). Hjá fullorðnum eru breytingar sem koma fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta litlar og breytileiki getur verið mikill. Ekki er mælt með þeim til að meta lyfhrif apixabans. Í greiningu á trombínmyndun, dró apixaban úr eigin getu trombíns (endogenous thrombin potential), sem er mælikvarði á trombínmyndun í plasma hjá mönnum.

Apixaban sýnir einnig virkni gegn storkupætti Xa (AXA) sem sést greinilega með minnkun á ensím-virkni storkupáttar Xa í and-Xa prófum (multiple commercial anti-Factor Xa kits) en niðurstöður eru breytilegar á milli prófa. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum eru aðeins til fyrir Rotachrom Heparin chromogenic greiningu. Virkni gegn storkupætti Xa sýnir náð beint línulegt samband við þéttni apixabans í plasma, sem nær hámarki á sama tíma og hámarksþéttni apixabans í plasma. Sambandið milli plasmáþéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa er um það bil línulegt yfir breitt skammtabil apixabans. Niðurstöður úr rannsóknum á apixabani hjá börnum benda til þess að línulegt samband milli plasmáþéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa sé í samræmi við sambandið sem hefur verið skráð hjá fullorðnum. Það styður skráðan verkunarhátt apixabans sem sértækur hemill á storkupátt Xa.

Tafla 4 hér að neðan sýnir áætlaða útsetningu við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa fyrir hverja ábendingu fyrir fullorðna. Hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, sem taka apixaban til forvarnar gegn heillaslagi eða segareki í slagæðum, sýna niðurstöður fram á minna en 1,7-faldan mun á há- og lágstyrk. Hjá sjúklingum sem taka apixaban sem meðferð við segamyndun í bláæðum og lungnasegareki eða forvörn við endurteknum segamyndunum í bláæðum eða lungnasegareki, sýna niðurstöður fram á minna en 2,2-faldan mun á há- og lágstyrk.

Tafla 4: Áætluð útsetning fyrir apixabani við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa

	Apix. Cmax (ng/ml)	Apix. Cmin (ng/ml)	Mest virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)	Minnsta virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)
Miðgildi [5., 95. hundraðsmark]				
<i>Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæðum: Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum</i>				
2,5 mg tvisvar á dag*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 (1,0; 3,3)	1,2 (0,51; 2,4)
5 mg tvisvar á dag	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 (1,4; 4,8)	1,5 (0,61; 3,4)
<i>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki eða forvörn gegn endurteknum segamyndunum í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki</i>				
2,5 mg tvisvar á dag	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg tvisvar á dag	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg tvisvar á dag	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Aðlögun skammta hjá sjúklingum byggir á 2 af 3 skilyrðum fyrir skammtaminnkun í ARISTOTLE-rannsókninni.

Þrátt fyrir að meðferð með apixabani þarfnist ekki reglulegs eftirlits með útsetningu getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa verið hjálpleg við sérstakar aðstæður, þar sem þekking á útsetningu fyrir apixabani getur hjálpað við klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmun og bráðaskurðaðgerðir.

Börn

Í rannsóknum á apixabani hjá börnum var notuð STA® Liquid Anti-Xa apixaban greining. Niðurstöður úr þessum rannsóknum á apixabani hjá börnum benda til þess að línulegt samband milli plasmaþéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa sé í samræmi við sambandið sem hefur verið skráð hjá fullorðnum. Það styður skráðan verkunarhátt apixabans sem sértækur hemill á storkupátt Xa.

Á þyngdarbilinu 9 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185155 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) virkni gegn storkupætti Xa (AXA) min á bilinu 27,1 (22,2) ng/ml og AXA max 71,9 (17,3) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 30,3 (22) ng/ml og C_{maxss} sem er 80,8 (16,8) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu AXA bili við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 2,5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185362 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA min á bilinu 67,1 (30,2) ng/ml og AXA max 213 (41,7) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 71,3 (61,3) ng/ml og C_{maxss} sem er 230 (39,5) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185325 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA min á bilinu 47,1 (57,2) ng/ml og AXA max 146 (40,2) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 50 (54,5) ng/ml og C_{maxss} sem er 144 (36,9) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Áætluð útsetning við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa í rannsóknunum á börnum benda til þess að sveiflan á milli hástyrks og lágstyrks apixabans og virkni gegn storkupætti Xa við jafnvægi sé u.þ.b. 3-föld (min, max: 2,65-3,22) hjá heildarþýðinu.

Verkun og öryggi

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVA)

Alls var 23.799 fullorðnum sjúklingum slembiraðað í klínískum rannsóknum (ARISTOTLE: apixaban borið saman við warfarín, AVERROES: apixaban borið saman við asetýlsalisýlsýru) og fengu 11.927 þeirra apixaban. Rannsóknirnar voru hannaðar til að sýna fram á verkun og öryggi apixabans til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heilaslagi og altæku segareki hjá sjúklingum með gáttaflökt sem ekki tengist hjartalokum og einum eða fleiri viðbótaráhættuþáttum, svo sem:

- sögu um heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA)
- aldur ≥ 75 ár
- háþrýstingur
- sykursýki
- hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur $\geq$ II)

ARISTOTLE rannsóknin

Í ARISTOTLE rannsókninni var 18.201 fullorðnum sjúklingi slembiraðað til að fá tvíblinda meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [4,7%], sjá kafla 4.2) eða warfarín (markbil INR 2,0-3,0) og fengu sjúklingarnir virka efnið að meðaltali í 20 mánuði. Meðalaldur var 69,1 ár, meðalskor á CHADS₂-kvarðanum var 2,1 og 18,9% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Rannsóknin sýndi að tölfræðilega marktækt betri árangur náðist varðandi aðalendapunktinn, fyrirbyggingu heilaslags (blæðingu eða blóðþurrð) og segareks í slagæðum (sjá töflu 5), með apixabani en með warfaríni.

Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með gáttatif í ARISTOTLE rannsókninni

	Apixaban N=9.120 n (%/ár)	Warfarín N=9.081 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Heilaslag eða segarek í slagæð	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Heilaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Blæðing	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Segarek í slagæð	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Hjá þeim sjúklingum sem fengu warfarín var meðalhlutfall tíma innan lækningalegs bils (INR 2-3) 66%.

Minni tíðni heilaslags og segareks í slagæðum sást hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk warfarín fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var áhættuhlutfall fyrir apixaban í samanburði við warfarín 0,73 (95% CI 0,38; 1,40).

Lykil aukaendapunktur voru meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum og voru rannsakaðir samkvæmt fyrirfram skilgreindri forgangsprófunaráætlun til að takmarka heildarumfang höfnunarskekkju (type 1 error) í rannsókninni. Tölfræðilega marktækt betri árangur náðist einnig fyrir lykil aukaendapunktana, meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum (sjá töflu 6). Með bættu eftirliti með INR minnkar sýnilegur ávinningur af apixabani borið saman við warfarín varðandi dauðsföll af öllum orsökum.

Tafla 6: Auka endapunktur hjá sjúklingum með gáttatif í ARISTOTLE rannsókninni

	Apixaban N = 9.088 n (%/ár)	Warfarín N = 9.052 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Blæðingar				
Meiriháttar*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Banvænar	10 (0,06)	37 (0,24)		
Innankúpu	52 (0,33)	122 (0,80)		
Meiriháttar + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Allar	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Aðrir endapunktur				
Dauðsföll af öllum orsökum	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Hjartadrep	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínísk þýðing ekki mikil (Clinically Relevant Non-Major)

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í ARISTOTLE rannsókninni vegna aukaverkana var 1,8% í hópnum sem fékk apixaban og 2,6% í hópnum sem fékk warfarín.

Niðurstöður varðandi verkun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS₂-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við meginniðurstöður varðandi verkun fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

Tíðni meiriháttar blæðinga frá meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. frá efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) var 0,76%/ári hjá þeim sem fengu apixaban og 0,86%/ári hjá þeim sem fengu warfarín.

Niðurstöður varðandi blæðingar hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS₂-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

AVERROES rannsóknin

Í AVERROES rannsókninni var alls 5.598 fullorðnum sjúklingum, sem að mati rannsækenda hentuðu ekki til meðferðar með K-vítamín hemli, slembiraðað til að fá meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [6,4%], sjá kafla 4.2) eða asetýlsalisýlsýru. Asetýlsalisýlsýra var gefin einu sinni á dag í skömmtunum 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) eða 324 mg (6,6%), samkvæmt ákvörðun rannsækenda. Sjúklingar fengu rannsóknarlyf að meðaltali í 14 mánuði. Meðalaldur var 69,9 ár, meðalskor á CHADS₂-kvarðanum var 2,0 og 13,6% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Algengar ástæður fyrir því að sjúklingar töldust óhæfir til meðferðar með K-vítamín hemli í AVERROES rannsókninni voru engin/lítill líkindi til að mæla INR-gildi með tilteknu millibili (42,6%), höfnun sjúklinga á meðferð með K-vítamín hemli (37,4%), CHADS₂ skor = 1 ásamt því að lækni mælti ekki með K-vítamín hemli (21,3%), sjúklingi var ekki treystandi til að fylgja meðferðarleiddbeiningum með K-vítamín hemli (15,0%) og vandamál eða fyrirséð vandamál við að hafa samband við sjúkling vegna áriðandi skammtabreytinga (11,7%).

AVERROES var hætt fyrr en áætlað var samkvæmt ráðleggingu óháðrar gagnaeftirlitsnefndar, vegna skýrra vísbendinga um lækkaða tíðni heilaslags og segareks í slagæðum með ásættanlegu öryggissniði.

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í AVERROES rannsókninni vegna aukaverkana var 1,5% í hópnum sem fékk apixaban og 1,3% í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru.

Rannsóknin sýndi að tölfræðilega marktækt betri árangur náðist varðandi aðalendapunkt, fyrirbyggingu heilaslags (vegna blæðingar, blóðþurrðar eða af ótilgreindri orsök) eða segareks í slagæð (sjá töflu 7), með apixabani en með asetýlsalisýlsýru.

Tafla 7: Helstu niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni

	Apixaban N = 2.807 n (%/ár)	asetýlsalisýlsýra N = 2.791 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Heilaslag eða segarek í slagæð*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Heilaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Blæðing	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Segarek í slagæð	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Heilaslag, segarek í slagæð, hjartadrep eða dauðsföll vegna æðakvilla *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Hjartadrep	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Dauðsföll vegna æðakvilla	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Dauðsföll af öllum orsökum	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Metið samkvæmt forgangsprófunaráætlun sem hönnuð var til að takmarka heildarumfang höfnunarskekkju (type 1 error) í rannsókninni

† Aukaendapunktur.

Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu apixaban og þeim sem fengu asetýlsalisýlsýru (sjá töflu 8).

Tafla 8: Blæðingar hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni

	Apixaban N = 2.798 n(%/ár)	asetýlsalisýlsýr a N = 2.780 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95%CI)	p-gildi
Meiri háttar*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Banvænar	5 (0,16)	5 (0,16)		
Innankúpu	11 (0,34)	11 (0,35)		
Meiriháttar + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Allar	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínísk þýðing ekki mikil (Clinically Relevant Non-Major)

Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) með brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)

Í rannsókninni AUGUSTUS, sem var opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn með 2 x 2 þáttasniði (factorial sign), tóku þátt 4.614 fullorðnir sjúklingar með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum sem voru með brátt kransæðaheilkenni (43%) og/eða gengust undir kransæðavíkkun (56%). Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með P2Y12 hemli (clopidogrel: 90,3%) sem ávísað var í samræmi við hefðbundna meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað allt að 14 dögum eftir bráða kransæðaheilkennið og/eða kransæðavíkkun til að fá annaðhvort apixaban 5 mg tvisvar á dag (2,5 mg tvisvar á dag ef tvö eða fleiri af skilyrðum um skammtaminnkun voru uppfyllt; 4,2% fengu minni skammt) eða K-vítamín hemil og annaðhvort asetýlsalisýlsýru (81 mg einu sinni á dag) eða lyfleysu. Meðalaldurinn var 69,9 ára, 94% slembiraðaðra sjúklinga voru með CHA₂DS₂-VASc stig > 2 og 47% voru með HAS-BLED stig > 3. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá K-vítamín hemil var hlutfall TTR (time in therapeutic range) (INR 2-3) 56%, þar sem 32% tímans var undir TTR og 12% tímans var yfir TTR.

Aðalmarkmið AUGUSTUS rannsóknarinnar var að meta öryggi en aðalendapunktur var meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 241 sjúklingi (10,5%) í hópnum sem fékk apixaban og 332 sjúklingum (14,7%) í hópnum sem fékk K-vítamín hemil (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; tvíhliða p<0,0001 fyrir að vera ekki síðra (non inferiority) og p<0,0001 fyrir yfirburði). Fyrir K-vítamín hemil sýndu viðbótargreiningar á undirhópum samkvæmt TTR að hæsta tíðni blæðinga tengdist lægsta fjórðungsmarki TTR. Tíðni blæðinga var svipuð milli apixabans og hæsta fjórðungsmarks TTR.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 367 sjúklingum (16,1%) í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru og hjá 204 sjúklingum (9,0%) í hópnum sem fékk lyfleysu (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; tvíhliða p<0,0001).

Nánar tiltekið, hjá sjúklingum sem fengu apixaban, komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar fram hjá 157 sjúklingum (13,7%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 84 sjúklingum (7,4%) sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu K-vítamín hemil komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar, fram hjá 208 sjúklingum (18,5%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 122 sjúklingum (10,8%) sem fengu lyfleysu.

Önnur meðferðaráhrif voru metin sem aukamarkmið rannsóknarinnar, með samsettum endapunktum. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 541 sjúklingi (23,5%) sem fékk apixaban og hjá 632 sjúklingum

(27,4%) sem fengu K-vítamín hemil. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 170 sjúklingum (7,4%) sem fengu apixaban og hjá 182 sjúklingum (7,9%) sem fengu K-vítamín hemil.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 604 sjúklingum (26,2%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 569 sjúklingum (24,7%) sem fengu lyfleysu. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 163 sjúklingum (7,1%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 189 sjúklingum (8,2%) sem fengu lyfleysu.

Sjúklingar sem fá rafvendingu

Í EMANATE, opinni fjölsetra rannsókn, tóku þátt 1.500 fullorðnir sjúklingar sem höfðu annaðhvort ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið meðferð minna en 48 klst. áður og var áætlað að setja í rafvendingu vegna gáttatífs sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF). Sjúklingum var slembiræðið 1:1 til að fá apixaban eða heparín og/eða K-vítamín hemil (VKA) til forvarnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum. Rafvending eða vending með lyfjum fór fram eftir a.m.k. 5 skammta af apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) eða a.m.k. 2 klst. eftir 10 mg hleðsluskammt (eða 5 mg hleðsluskammt hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) ef þörf var á rafvendingu fyrr. Í apixaban hópnum fengu 342 sjúklingar hleðsluskammt (331 sjúklingur fékk 10 mg skammtinn og 11 sjúklingar fengu 5 mg skammtinn).

Ekkert heillaslag (0%) kom fram í apixaban hópnum (n = 753) og 6 (0,80%) heillaslög komu fram hjá heparín- og/eða VKA-hópnum (n = 747; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64). Dauðsföll af öllum orsökum komu fram hjá 2 sjúklingum (0,27%) í apixaban hópnum og 1 sjúklingi (0,13%) í heparín- og/eða VKA-hópnum. Ekkert tilvik um segarek í slagæð var tilkynnt.

Meiriháttar blæðingar og klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 3 (0,41%) og 11 (1,50%) sjúklingum, í þessari röð, í apixaban hópnum, samanborið við 6 (0,83%) og 13 (1,80%) sjúklinga í heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum.

Þessi könnunarrannsókn sýndi sambærilega verkun og öryggi með apixabani og heparíni- og/eða VKA-lyfja meðferðarhópnum með tilliti til rafvendingar.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET)

Klíníska rannsóknaráætlunin hjá fullorðnum (AMPLIFY: apixaban borið saman við enoxaparin/warfarín, AMPLYFY-EXT: apixaban borið saman við lyfleysu) var gerð til þess að sýna fram á verkun og öryggi apixabans til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY) og viðbótarmeðferð sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 til 12 mánaða meðferð með segavarnarlyfjum gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY-EXT). Báðar rannsóknirnar voru slembaðar, tvíblindar, alþjóðlegar rannsóknir á samhliða hópum sjúklinga með einkenni nærlægrar (*proximal*) segamyndunar í djúplægum bláæðum eða einkenni lungnasegareks. Allir lykilendapunktur varðandi öryggi og verkun voru metnir af óháðri blindaðri nefnd.

AMPLIFY rannsóknin

Í AMPLIFY-rannsókninni voru alls 5.395 fullorðnir sjúklingar slembivaldir til meðferðar með apixabani, 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 7 daga, og því næst apixabani, 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 6 mánuði, eða með enoxaparíni, 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag í minnst 5 daga (þar til INR var ≥ 2) og warfaríni (markbil INR 2,0-3,0) til inntöku í 6 mánuði.

Meðalaldurinn var 56,9 ár og 89,8% slembivaldra sjúklinga höfðu bláæðasegarek án áhættuþátta. Hjá þeim slembivöldu sjúklingum sem fengu warfarín var meðalhluftfall tíma innan lækningalegs bils (INR 2,0-3,0) 60,9%. Apixaban sýndi minnkun endurtekinna einkenna bláæðasegareks eða dauðsfalla tengdum bláæðasegareki fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs tíma innan lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var hlutfallsleg áhætta fyrir apixaban í samanburði við enoxaparin/warfarín 0,79 (95% CI 0,39; 1,61).

Rannsóknin leiddi í ljós að apixaban var ekki síðra en enoxaparin/warfarín varðandi samanlagðan aðalendapunktur við mat á endurteknum einkennum bláæðasegareks (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegarek sem ekki veldur dauða) eða dauðsföllum af völdum bláæðasegareks (sjá töflu 9).

Tafla 9: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-rannsókninni

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparin/warfarín N=2.635 n (%)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Segamyndun í djúplægum bláæðum	20 (0,7)	33 (1,2)	
Lungnasegarek	27 (1,0)	23 (0,9)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	12 (0,4)	15 (0,6)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki eða dauðsföll af öllum orsökum	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
Bláæðasegarek, dauðsföll tengd bláæðasegareki eða meiriháttar blæðingar	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Ekki síðra í samanburði við enoxaparin/warfarín (p-gildi < 0,0001)

Samræmi var milli verkunar apixabans í upphafsmeðferð við bláæðasegareki hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lungnasegareki [hlutfallsleg áhætta 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] eða segamyndun í djúplægum bláæðum [hlutfallsleg áhætta 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Verkun hjá undirhópum, þ.m.t. eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli (BMI), nýrnastarfsemi, umfangi upphafstilfellis af lungnareki (index PE), staðsetningu segamyndunar í djúplægum bláæðum og fyrri notkun heparíns í æð, reyndist svipuð hjá öllum hópum.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar. Rannsóknin sýndi að apixaban hafði tölfraðilega yfirburði yfir enoxaparin/warfarín [hlutfallsleg áhætta 0,31, 95% öryggismörk (0,17; 0,55), P-gildi <0,0001] (sjá töflu 10).

Tafla 10: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-rannsókninni

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarín N=2.689 n (%)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Meiriháttar	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Meiriháttar + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Minniháttar	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Allar	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Mat á meiriháttar blæðingum og klínískt mikilvægum blæðingum sem ekki voru meiriháttar (clinically relevant non-major bleeding (CRNM) hvar sem var í líkamanum var almennt lægra hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk enoxaparin/warfarín. Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fram hjá 6 (0,2%) sjúklingum sem fengu apixaban og 17 (0,6%) sjúklingum sem fengu enoxaparin/warfarín.

AMPLIFY-EXT rannsóknin

Í AMPLIFY-EXT-rannsókninni fengu samtals 2.482 slembivaldir fullorðnir sjúklingar meðferð með 2,5 mg af apixabani til inntöku tvisvar á sólarhring, 5 mg af apixabani til inntöku tvisvar á sólarhring eða lyfleysu í 12 mánuði, að lokinni 6 til 12 mánaða upphafsmeðferð með segavarnarlyfi. Alls 836 (33,7%) sjúklinganna höfðu tekið þátt í AMPLIFY-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í AMPLIFY-EXT-rannsókninni. Meðalaldurinn var 56,7 ár og 91,7% slembivöldu sjúklinganna höfðu fengið tilvik um bláæðasegarek án áhættupátta.

Rannsóknin leiddi í ljós að báðar skammtastærðirnar af apixaban sýndu tölfræðilega betri árangur en lyfleysa varðandi aðalendapunkt, endurtekið bláæðasegarek með einkennum (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegarek sem ekki veldur dauða) eða dauðsföll af öllum orsökum (sjá töflu 11).

Tafla 11: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Lyfleysa (N=829)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
				Apix 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll af öllum orsökum	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
Segamyndun í djúplægum bláæðum*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Lungnasegareki*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Dauðsföll af öllum orsökum	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Lungnasegarek sem ekki veldur dauða†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[¥] p-gildi < 0,0001

* Hjá sjúklingum með fleiri en eitt tilvik sem leiddu til samsetts endapunktar var aðeins tilkynnt um fyrsta tilvikinu (t.d. ef þátttakandi fékk bæði segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek var aðeins tilkynnt um segamyndun í djúplægum bláæðum)

† Einstakir þátttakendur upplifðu hugsanlega fleiri en eitt tilvik og gætu því fallið undir báða flokkana

Verkun apixabans sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hélst hjá öllum undirflokkum, þ.e. eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar á meðferðartímabilinu. Rannsóknin sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu hvorn styrkleikann

sem er af apixabani og þeim sem fengu lyfleysu. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga + CRNM, minniháttar blæðinga og allra blæðinga milli meðferðarhópsins sem fékk 2,5 mg af apixabani tvisvar á dag og þeim sem fékk lyfleysu (sjá töflu 12).

Tafla 12: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni

	Apixaban	Apixaban	Lyfleysa	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix. 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
		n (%)			
Meiriháttar	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Meiriháttar + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minniháttar	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Allar	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fyrir hjá einum (0,1%) sjúklingi sem fékk 5 mg skammt af apixabani tvisvar á dag, engum sjúklingi sem fékk 2,5 mg skammt af apixabani tvisvar á dag og einum (0,1%) sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Börn

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til < 18 ára

Rannsókn CV185325 var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði á apixabani til meðferðar við bláæðasegareki hjá börnum. Í þessari lýsandi rannsókn á verkun og öryggi tóku þátt 217 börn sem þurftu á segavarnarmedferð að halda vegna bláæðasegareks og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknu bláæðasegareki; 137 sjúklingar í aldurshópi 1 (12 til < 18 ára), 44 sjúklingar í aldurshópi 2 (2 til < 12 ára), 32 sjúklingar í aldurshópi 3 (28 daga til < 2 ára) og 4 sjúklingar í aldurshópi 4 (frá fæðingu til < 28 daga). Fyrsta tilfelli bláæðasegareks (index VTE) var staðfest með myndgreiningu og óháðum úrskurði. Fyrir slembiröðun fengu sjúklingar hefðbundna segavarnarmedferð í allt að 14 daga (meðal meðferðarlengd (staðalfrávik) hefðbundinnar segavarnarmedferðar áður en meðferð með rannsóknarlyfinu hófst var 4,8 (2,5) dagar og 92,3% sjúklinga hófu meðferðina eftir ≤ 7 daga). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá lyfjaform apixabans sem hentaði aldri (skammtar aðlagðir miðað við þyngd) sem jafngildir hleðsluskammti sem var 10 mg tvisvar á dag í 7 daga fylgt eftir með 5 mg tvisvar á dag hjá fullorðnum) eða hefðbundna meðferð. Hjá sjúklingum 2 til < 18 ára fólst hefðbundin meðferð í léttu (low molecular weight (LMWH)) heparíni, ósundurgreindu (unfractionated (UFH)) heparíni eða K-vítamín hemli (VKA). Hjá sjúklingum 28 daga til < 2 ára er hefðbundin meðferð takmörkuð við heparín (létt eða ósundurgreint). Aðalmeðferðarfasinn stóð yfir í 42 til 84 daga hjá sjúklingum sem voru < 2 ára og 84 daga hjá sjúklingum > 2 ára. Sjúklingar á aldrinum 28 daga til < 18 ára sem fengu apixaban samkvæmt slembivali gátu haldið áfram meðferð með apixabani í 6 til 12 vikur til viðbótar í framhaldsfasanum.

Aðalendapunktur var samsetning allra tilfella sem voru staðfest með myndgreiningu og úrskurðuð vera endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna og dauðsföll sem tengdust bláæðasegareki. Í hvorugum hópnum lést sjúklingur í tengslum við bláæðasegarek. Samtals voru 4 (2,8%) sjúklingar í apixaban hópnum og 2 (2,8%) sjúklingar í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með a.m.k. 1 tilfelli sem var úrskurðað endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna.

Miðgildi lengdar útsetningar hjá 143 sjúklingum sem fengu meðferð í apixaban hópnum var 84,0 dagar. Útsetning stóð lengur yfir en í 84 daga hjá 67 (46,9%) sjúklingum. Aðalendapunktur með

tilliti til öryggis var samsettur af meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvægri blæðingu sem ekki var meiriháttar og kom fyrir hjá 2 (1,4%) sjúklingum sem fengu apixaban og 1 (1,4%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Í öllum tilvikum var um að ræða mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar. Greint vara frá minniháttar blæðingum hjá 51 (35,7%) sjúklingi í apixaban hópnum og 21 (29,6%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Meiriháttar blæðing var skilgreind sem blæðing sem uppfyllir eitt eða fleiri eftirfarandi skilyrði:

(i) banvæn blæðing; (ii) klínískt sýnileg blæðing með minnkun á blóðrauða um a.m.k. 20 g/l (2 g/dl) á 24 klst. tímabili; (iii) blæðing sem er aftan skínu, í lungum, innan höfuðkúpu eða tengd miðtaugakerfi á annan hátt; og (iv) blæðing sem krefst inngrips á skurðstofu (þ.m.t. geislafræðileg inngrip).

Klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar var skilgreind sem annað eða bæði af eftirfarandi atriðum: (i) sýnileg blæðing sem krefst notkunar blóðafurða og sem er ekki bein afleiðing af undirliggjandi sjúkdómi sjúklingsins; (ii) blæðing sem stöðva þarf með lyfjagjöf eða aðgerð sem ekki er gerð á skurðstofu.

Minniháttar blæðing var skilgreind sem öll sýnileg eða bersýnileg merki um blæðingu sem ekki uppfyllir ofangreind skilyrði um annað hvort meiriháttar blæðingu eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki er meiriháttar. Tíðablæðing var flokkuð sem minniháttar blæðing frekar en klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar.

Hjá 53 sjúklingum í framhaldsfasanum sem fengu meðferð með apixabani var hvorki greint frá dauðsfalli sem tengdist endurteknu bláæðasegareki með eða án einkenna né dauðsfalli sem tengdist bláæðasegareki. Enginn sjúklingur í framhaldsfasanum fékk blæðingu sem metin var sem meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar. Átta (8/53; 15,1%) sjúklingar í framhaldsfasanum fengu minniháttar blæðingar.

Það voru 3 dauðsföll hjá apixaban hópnum og 1 dauðsfall hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, ekkert þeirra var talið tengjast meðferðinni að mati rannsakanda. Ekkert þessara dauðsfalla var vegna bláæðasegareks eða blæðingartilviks samkvæmt úrskurði óháðrar úrskurðarnefndar.

Öryggisgagnagrunnur fyrir apixaban hjá börnum byggist á rannsókn CV185325 við meðferð á bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki, auk PREVAPIX-ALL rannsóknarinnar og SAXOPHONE rannsóknarinnar á forvörn gegn bláæðasegareki og stakskammtarannsóknarinnar CV185118. Hann tekur til 970 barna, þar af fengu 568 apixaban.

Ábendingin forvörn gegn bláæðasegareki er ekki samþykkt fyrir börn.

Forvörn gegn bláæðasegareki hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein (ALL, LL)

Í PREVAPIX-ALL rannsókninni var samtals 512 sjúklingum á aldrinum ≥ 1 til < 18 ára með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein, sem gengust undir krabbameinslyfjameðferð meðal annars með aspargínasa gegnum miðlægan bláæðalegg (indwelling central venous access device), slembiraðað 1:1 til að fá opna forvarnarmeðferð við segareki með apixabani eða hefðbundna meðferð (án altæks segavarnarlyfs). Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 2,5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 13). Apixaban var gefið sem 2,5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 25 dagar.

Tafla 13: Apixaban skammtar í PREVAPIX-ALL rannsókninni

Líkamsþyngd	Skammtaáætlun
6 til < 10,5 kg	0,5 mg tvisvar á dag
10,5 til < 18 kg	1 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	1,5 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	2 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	2,5 mg tvisvar á dag

Aðalendapunktur verkunar var samsetning staðfestrar segamyndunar í djúplægum bláæðum með einkennum og án einkenna sem ekki leiddi til dauða, lungnasegareks, stökkstorku í bláæðum í heila og dauðsfalla sem tengdust bláæðasegareki. Tíðni aðalendapunkts verkunar var 31 (12,1%) hjá apixaban hópnum samanborið við 45 (17,6%) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Hlutfallsleg minnkun áhættu náði ekki marktækum mun.

Öryggisendapunktur voru staðfestir samkvæmt viðmiðum ISTH. Aðalöryggisendapunkturinn, meiriháttar blæðing, kom fram hjá 0,8% sjúklinga í hvorum meðferðarhópnum. Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 11 sjúklingum (4,3%) í apixaban hópnum og 3 sjúklingum (1,2%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Algengustu tilvik klínískt mikilvægra blæðinga sem ekki voru meiriháttar sem áttu þátt í meðferðarmuninum voru vægar til í meðallagi miklar blóðnasir. Minniháttar blæðingartilvik komu fram hjá 37 sjúklingum í apixaban hópnum (14,5%) og 20 sjúklingum (7,8%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Forvörn gegn segareki hjá börnum með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm

SAXOPHONE rannsóknin var opin, fjölsetra samanburðarrannsókn með 2:1 slembivali hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til < 18 ára með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm sem þurftu meðferð með segavarnarlyfi. Sjúklingar fengu annað hvort apixaban eða hefðbundna forvörn gegn segamyndun með K-vítamín hemli eða léttu (low molecular weight) heparíni. Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum stighækkandi skömmtum miðað við líkamsþyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 14). Apixaban var gefið sem 5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 331 dagur.

Tafla 14: Apixaban skammtar í SAXOPHONE rannsókninni

Líkamsþyngd	Skammtaáætlun
6 til < 9 kg	1 mg tvisvar á dag
9 til < 12 kg	1,5 mg tvisvar á dag
12 til < 18 kg	2 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	3 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	4 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	5 mg tvisvar á dag

Aðalöryggisendapunkturinn, samsetning staðfesta viðmiða samkvæmt ISTH fyrir meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar, kom fram hjá 1 (0,8%) af 126 sjúklingum í apixaban hópnum og 3 (4,8%) af 62 sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Tíðni aukaöryggisendapunkta fyrir staðfesta meiriháttar blæðingu, klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar og allar blæðingar var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum. Tilkynnt var um aukaöryggisendapunktinn, að notkun lyfsins væri hætt vegna aukaverkana, óþols eða blæðinga, hjá 7 (5,6%) einstaklingum í apixaban hópnum og 1 (1,6%) einstaklingi í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í hvorugum meðferðarhópnum fékk nokkur sjúklingur segarek. Í hvorugum meðferðarhópnum urðu dauðsföll.

Rannsókninni var með framsýnum hætti ætlað að vera lýsandi fyrir verkun og öryggi vegna lágrar tíðni segareks og blæðingartilvika sem búist var við hjá þessu þýði. Vegna þess hve tíðni segareks var lág í þessari rannsókn var ekki unnt að meta öryggi og ávinning með vissu.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á meðferð við segareki í bláæðum með Eliquis hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Hjá fullorðnum er nýting apixabans u.þ.b. 50% eftir skammta allt að 10 mg. Apixaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni (C_{max}) 3-4 klst. eftir töfluinntöku. Samtímis fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né C_{max} eftir 10 mg skammt. Apixaban má taka með eða án matar.

Lyfjahvörf apixabans eru línuleg og útsetning eykst í réttu hlutfalli við skammta til inntöku, allt að 10 mg. Við skammta ≥ 25 mg takmarkast frásog apixabans af uppleysingu þess og aðgengi þess minnkar. Mæligildi fyrir útsetningu fyrir apixabani sýna lítinn til miðlungsmikinn breytileika eða ~20% frávikshlutfall (coefficient of variation, CV) hjá sama einstaklingi og ~30% frávikshlutfall milli einstaklinga.

Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur sem leystar voru upp í 30 ml af vatni, var útsetningin sambærileg við útsetningu eftir gjöf á 2 heilum 5 mg töflur til inntöku. Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur með 30 g af eplamauki, var C_{max} og AUC 21% og 16% lægra, samanborið við gjöf á 2 heilum 5 mg töflum. Minnkun á útsetningu er ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Eftir gjöf á muldri 5 mg apixaban töflu sem leyst var upp í 60 ml af 5% glúkósalausn og gefið í gegnum magaslöngu, var útsetningin sambærileg við útsetningu sem fram kom í öðrum klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu skammt með stakri 5 mg apixaban töflu til inntöku.

Í ljósi hinna fyrirsjáanlegu, skammtaháðu, lyfjahvarfafræðilegu einkenna apixabans, gilda niðurstöður úr gerðum rannsóknum á aðgengi fyrir minni apixaban skammta.

Börn

Apixaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni (C_{max}) hjá börnum u.þ.b. 2 klukkustundum eftir gjöf eins skammts.

Dreifing

Hjá fullorðnum er próteinbinding í plasma u.þ.b. 87%. Dreifingarrúmmál (V_{ss}) er u.þ.b. 21 lítri.

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um próteinbindingu í plasma hjá börnum.

Umbrot og brotthvarf

Brotthvarfsleiðir apixabans eru margar. Af gefnum apixaban skammti hjá fullorðnum endurheimtist u.þ.b. 25% sem umbrotsefni, meirihlutinn í hægðum. Hjá fullorðnum var útskilnaður apixabans um

nýru u.þ.b. 27% af heildarúthreinsun. Að auki kom fram útskilnaður með galli í klínískum rannsóknum og beinn útskilnaður frá þörmum í rannsóknum sem ekki voru klínískar.

Hjá fullorðnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,3 l/klst. og helmingunartími u.þ.b. 12 klst.

Hjá börnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,0 l/klst.

Helstu leiðir umbrota eru o-metýlsvipting og hydroxýltenging við 3-oxopiperidiny hlutann. Apixaban umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 með litlu framlagi frá CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, og 2J2. Óbreytt apixaban er mikilvægasta lyfjatengda efnið í plasma hjá mönnum með engin virk umbrotsefni í blóði til staðar. Apixaban er hvarfefni flutningspróteinanna P-gp (P-glýkópróteins) og BCRP (breast cancer resistance protein).

Aldraðir

Plasmaþéttni hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára) var hærri en plasmaþéttni hjá yngri sjúklingum, meðalgildi AUC voru u.þ.b. 32% hærri en enginn munur var á C_{max} .

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á hámarksþéttni apixabans. Aukning varð á útsetningu fyrir apixabani sem samsvarar skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínínúthreinsun. Hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51-80 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) var plasmaþéttni apixabans (AUC) 16%, 29% og 44% aukin, talið í réttari röð, samanbætt við einstaklinga með eðlilega kreatínínúthreinsun. Skert nýrnastarfsemi hafði engin augljós áhrif á sambandið á milli þéttni apixabans í plasma og virkni gegn storkuþætti Xa.

Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD, end-stage renal disease) jókst AUC fyrir apixaban um 36% þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani strax eftir blóðskilun, samanbætt við niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun sem hófst tveimur klukkustundum eftir gjöf á stökum 5 mg skammti af apixabani minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá þessum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, en það samsvarar úthreinsun um 18 ml/mín. á apixabani með skilun. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að ráða bót á ofskömmtun á apixabani.

Hjá börnum ≥ 2 ára er alvarlega skert nýrnastarfsemi skilgreind samkvæmt áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR) minni en 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs. Í rannsókn CV185325 hjá sjúklingum yngri en 2 ára eru greinimörk alvarlega skertrar nýrnastarfsemi eftir kyni og aldri tekin saman í töflu 17 hér á eftir; þar sem hver greinimörk samsvara eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs hjá sjúklingum ≥ 2 ára.

Tafla 15: eGFR hæfisgreinimörk í rannsókn CV185325

Aldur (kyn)	GFR viðmiðunarbíl (ml/mín./1,73 m ²)	Hæfisgreinimörk fyrir eGFR*
1 vikna (drengir og stúlkur)	41 ± 15	≥ 8
2–8 vikna (drengir og stúlkur)	66 ± 25	≥ 12
> 8 vikna til < 2 ára (drengir og stúlkur)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ára (drengir og stúlkur)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ára (drengir)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ára (stúlkur)	126 ± 22	≥ 30

*Hæfisgreinimörk fyrir þáttöku í rannsókn CV185325 þar sem áætlaður gauksíunarhraði (eGFR) var reiknaður út samkvæmt uppfærðri klínískri jöfnu Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Þessi greinimörk samkvæmt rannsóknaráætlun samsvara því eGFR-gildi sem skilgreindi væntanlegan sjúkling með „ófullnægjandi nýrnastarfsemi“ ef hann var undir því sem útilokaði þáttöku viðkomandi sjúklings í rannsókn CV185325. Hver greinimörk voru skilgreind sem eGFR < 30% af einu staðalfrávik (SD) undir GFR viðmiðunarbili fyrir aldur og kyn. Greinimörk hjá sjúklingum < 2 ára samsvara eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² sem er hefðbundin skilgreining á alvarlega skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum > 2 ára.

Börn með gauksíunarhraða ≤ 55 ml/mín./1,73 m² tóku ekki þátt í rannsókn CV185325, jafnvel þótt þau sem voru með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs) væru hæf til þáttöku. Samkvæmt upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá öllum börnum sem hafa fengið meðferð með apixabani er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem 8 einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi, Child Pugh A skor 5 (n = 6) eða 6 (n = 2) og 8 einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi, Child Pugh B skor 7 (n = 6) eða 8 (n = 2), voru bornir saman við 16 heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarahópi, urðu engar breytingar eftir 5 mg stakan skammt á lyfjahvörfum og lyfhrifum apixabans hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Breytingar á virkni gegn storkuþætti Xa og breytingar á INR voru sambærilegar milli einstaklinga með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga.

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Kyn

Útsetning fyrir apixabani var u.þ.b. 18% hærri hjá konum en körlum.

Kynjamunur á lyfjahvörfum var ekki rannsakaður hjá börnum.

Þjóðerni og kynþáttur

Í I. stigs rannsóknunum kom enginn merkjanlegur munur fram á lyfjahvörfum milli hvítra, asískra og svartra einstaklinga. Niðurstöður þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu apixaban voru almennt í samræmi við niðurstöðurnar úr I. stigs rannsóknunum.

Munur á lyfjahvörfum með tilliti til þjóðaruppruna eða kynþáttar var ekki rannsakaður hjá börnum.

Líkamsþyngd

Samanborið við útsetningu fyrir apixabani hjá einstaklingum með líkamsþyngd á bilinu 65-85 kg, tengdist líkamsþyngd > 120 kg u.þ.b. 30% minni útsetningu og líkamsþyngd < 50 kg u.þ.b. 30% meiri útsetningu.

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd.

Lyfjahvörf/lyfhrif samband

Hjá fullorðnum hefur lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið milli plasmabéttni apixablans og nokkurra endapunkta varðandi lyfhrif (virkni gegn storkuþætti Xa, INR, PT, aPTT) verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (0,5-50 mg). Sambandinu á milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkuþætti Xa er best lýst með línulegu líkani. Lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið sem sást hjá sjúklingum sem fengu apixaban var í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum.

Með svipuðum hætti benda niðurstöður úr mati á lyfjahvörfum/lyfhrifum apixabans hjá börnum til línulegs sambands á milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa. Það er í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, frjósemi og þroska fósturvísis-fósturs og eituráhrifa á ungviði.

Helstu áhrifin sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta tengdust lyfhrifum apixabans á blóðstorku. Í rannsóknum á eiturverkunum komu lítil sem engin áhrif á blæðingarhneigð í ljós. Þar sem þetta getur verið vegna minna næmis tegunda í forklínískum rannsóknum samanborið við hjá mönnum, skal engu að síður túlka þessar niðurstöður með varúð þegar þær eru heimfærðar upp á menn.

Í rottumjólk fannst hátt hlutfall miðað við plasmabéttni hjá móður ($C_{\max}$ u.þ.b. 8, AUC u.þ.b. 30), hugsanlega vegna virks flutnings í mjólkina.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósi
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríumkroskarmellósi
Natríumlaurýlsúlfat
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð:

Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Tríacetín
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál-PVC/PVdC þynnur. Öskjur með 14, 20, 28, 56, 60, 168 eða 200 filmuhúðuðum töflum.
Ál-PVC/PVdC gataðar skammtaþynnur. Öskjur með 100 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 maí 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. janúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Eliquis 0,15 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 0,15 mg apixaban.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 0,15 mg hylki inniheldur allt að 124 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kyrni í hylkjum sem á að opna.

Kyrnið er hvítt eða beinhvítt. Það er í hörðu hylki með gegnsæjum bol og gulu ógegnsæju loki, sem verður að opna fyrir gjöf.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum sem vega 4 kg- < 5 kg

Meðferð með apixabani hjá börnum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára á að hefja eftir minnst 5 daga upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður skammtur af apixaban er byggður á þyngd sjúklings eins og sýnt er í töflu 1. Aðlaga skal skammtinn að þyngd eftir því sem meðferð vindur fram. Hjá sjúklingum sem vega ≥ 35 kg má gefa Eliquis 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag, en ekki meira en hámarksskammt á dag. Sjá leiðbeiningar um skammta í samantekt á eiginleikum Eliquis 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðra taflna.

Ekki er hægt að ráðleggja skammta fyrir þyngd sem er ekki í töflunni.

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar fyrir meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum, eftir þyngd í kílógrömmum (kg) (eftir upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar)

Lyfjaform	Líkamsþyngd (kg)	Dagar 1-7		Dagur 8 og eftir það	
		Skammtaáætlun	Hámarks-skammtur á dag	Skammtaáætlun	Hámarks-skammtur á dag
Kyrni í hylkjum sem á að opna	4 til < 5	0,6 mg tvisvar á dag	1,2 mg	0,3 mg tvisvar á dag	0,6 mg

0,15 mg					
Húðað kyrni í skammtapoka 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 til < 6	1 mg tvisvar á dag	2 mg	0,5 mg tvisvar á dag	1 mg
	6 til < 9	2 mg tvisvar á dag	4 mg	1 mg tvisvar á dag	2 mg
	9 til < 12	3 mg tvisvar á dag	6 mg	1,5 mg tvisvar á dag	3 mg
	12 til < 18	4 mg tvisvar á dag	8 mg	2 mg tvisvar á dag	4 mg
	18 til < 25	6 mg tvisvar á dag	12 mg	3 mg tvisvar á dag	6 mg
	25 til < 35	8 mg tvisvar á dag	16 mg	4 mg tvisvar á dag	8 mg
Filmhúðaðar töflur 2,5 mg og 5,0 mg	≥ 35	10 mg tvisvar á dag	20 mg	5 mg tvisvar á dag	10 mg

Samkvæmt meðferðarleiðbeiningum fyrir bláðasegarek hjá börnum á lengd heildarmeðferðar að vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi af meðferð og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Gleymdir skammtar

Morgunskammt sem gleymst hefur að taka á að taka um leið og tekið er eftir því og hann má taka um leið og kvöldskammtinn. Kvöldskammt sem gleymst hefur að taka má aðeins taka sama kvöld, sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta næsta morgun. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka venjulegan skammt tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Skipt um lyf

Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar yfir í Eliquis (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt (sjá kafla 4.5). Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis.

Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Eliquis

Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Eliquis á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Eliquis þegar INR-gildi (international normalised ratio) er orðið < 2.

Skipt úr Eliquis yfir í meðferð með K-vítamín hemli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun handa börnum.

Þegar skipt er um meðferð úr Eliquis í K-vítamín hemli (VKA) á að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Eliquis og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Eliquis er tekinn. Halda á áfram að nota Eliquis og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið ≥ 2.

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir sjúklingar

Hjá fullorðnum sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi gilda eftirfarandi ráðleggingar:

- sem forvörn gegn bláðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláðum og lungnasegareki (VTet) er ekki þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).
- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) sem hafa kreatínín í sermi ≥ 1,5 mg/dl (133 míkromól/l) og eru

≥ 80 ára eða með líkamsþyngd ≤ 60 kg, skal gefa minni skammt (sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Eliquis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur). Ef ekki eru aðrar forsendur fyrir skammtaminnkun (aldur, líkamsþyngd) er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.4 og 5.2):

- sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET) skal nota apixaban með varúð;
- sem forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf), skulu sjúklingar fá minni skammtinn af apixabani, sem er 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2)

Börn

Byggt á upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá börnum (sjá kafla 5.2) er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Eliquis er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B). Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð gildi lifrarensíma með alanín amínótransferasa (ALAT)/aspartat amínótransferasa (ASAT) > 2 föld eðlileg efri mörk) eða heildarbilirúbín ≥ 1,5 föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun Eliquis hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Eliquis er hafin.

Líkamsþyngd

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Kyn

Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá nýburum eða við öðrum ábendingum (sjá einnig kafla 5.1). Þess vegna er Eliquis ekki ráðlagt til notkunar hjá nýburum eða hjá börnum á aldrinum

28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við ábendingunni forvörn gegn segareki. Fyrirliggjandi upplýsingum um forvörn gegn segareki er lýst í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja skammta.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Hvert hylki sem á að opna er einnota.

EKKI má gleypa hylki sem á að opna. Hylkið verður að opna og strá skal öllu innihaldinu í vökva og gefa það. Blanda á Eliquis kynni annað hvort við vatn eða þurrmjólkurblöndu eins og lýst er í notkunarleiðbeiningum. Fljótandi mixtúruna á að gefa innan 2 klst. frá blöndun. Að öðrum kosti, fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að kyngja, má gefa fljótandi mixtúruna með magaslöngu eða slöngu um nef.

Nánari leiðbeiningar um notkun lyfsins er að finna í notkunarleiðbeiningunum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk blæðing sem hefur klínísku þýðingu.
- Lifrarsjúkdómur sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klínísku þýðingu (sjá kafla 5.2).
- Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila.
- Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran etexilat o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.2), ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem taka apixaban með tilliti til vísbendinga um blæðingar, líkt og gert er varðandi önnur segavarnarlyf. Ráðlegt er að nota lyfið með varúð ef um aukna blæðingarhættu er að ræða. Hætta skal gjöf apixabans ef alvarleg blæðing kemur fram (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixabani, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkuþætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixabani getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtun og við bráðaskurðaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Sérstakt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans er tiltækt handa fullorðnum. Hins vegar hafa öryggi og verkun þess ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikum andexanet alfa). Íhuga má blóðgjöf með ferskfrystu plasma, gjöf prótrombínfléttuþykkna

(PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Samt sem áður er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið apixaban.

Milliverkun við önnur lyf sem hefur áhrif á blóðstorknun

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun apixabans og blóðflöguhemjandi lyfja eykur blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eiga að fá samtímis meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI), eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þ.m.t. asetýlsalisýlsýru.

Ekki á að nota önnur lyf sem hamla samloðun blóðflagna samhliða apixabani eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með gáttatif og kvilla sem krefjast meðferðar með einu eða tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna ber að meta vandlega hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu áður en slík meðferð er veitt samhliða meðferð með apixabani.

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægri blæðingu hjá 12 börnum sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Sjúklingar með gervihjartalokur

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gervihjartalokur. Því er ekki mælt með notkun apixabans.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun, þ.m.t. apixaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og and-beta 2-glýkóprótein I mótefnum).

Skurðaðgerðir og önnur ífarandi inngrip

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 48 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir mikil eða miðlungi mikil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem ekki er hægt að útiloka líkur á klínískt mikilvægri blæðingu eða blæðingarhætta er óásættanleg.

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 24 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir lítil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem gera má ráð fyrir að blæðing, ef til hennar kemur, verði í lágmarki, valdi ekki hættu vegna staðsetningar sinnar eða auðvelt sé að hafa hemil á henni.

Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð eða ífarandi inngripi ber að gæta viðeigandi varúðar og taka tillit til aukinnar blæðingarhættu. Meta ber blæðingarhættu í samhengi við nauðsyn inngripsins.

Hefja á meðferð með apixabani eins fljótt og auðið er á ný eftir ífarandi inngrip eða skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og fullnægjandi stöðvun blæðinga hafi tekist (upplýsingar um rafvendingu eru í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem gangast undir brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs, er ekki þörf á að hætta gjöf apixabans (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Tímabundin stöðvun meðferðar

Hætta á segamyndun hjá sjúklingum eykst ef hætt er að nota segavarnarlyf, þ.m.t. apixaban, vegna virkrar blæðingar, valkvæðrar skurðaðgerðar eða annarra ífarandi inngripa. Forðast ætti hlé á meðferð, en ef nauðsynlegt reynist að gera hlé á segavarnarmedferð með apixabani af einhverjum ástæðum á að hefja hana á ný eins fljótt og kostur er.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga

Engar upplýsingar liggja fyrir um tímasetningu þegar mænu /utanbastsleggur er settur í eða fjarlægður hjá börnum sem nota apixaban. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun apixabans og íhuga notkun skammverkandi segavarnarlyfs til inndælingar.

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segarek eftir aðgerð, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lömunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi utanbastsleggur (indwelling epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Fjarlægja verður inniliggjandi utanbastslegg eða legg í mænugöngum að minnsta kosti 5 klst. áður en fyrsti skammtur af apixabani er gefinn. Líkurnar geta einnig aukist við áverka við utanbasts- eða mænustungur eða vegna endurtekinnar stungna. Fylgjast verður reglulega með sjúklingum með tilliti til einkenna um skerta taugastarfsemi (t.d. dofi, eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu /utanbastsdeyfing eða stunga er gerð, skal læknir meta hugsanlegan ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf sem fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun.

Engin klínísk reynsla er af notkun apixabans með inniliggjandi legg í mænugöngum eða utanbasts. Ef þörf er á slíkri notkun ættu á grundvelli gagna um lyfjahvörf að líða 20-30 klst. (þ.e. 2 faldur helmingunartími) eftir síðasta skammt af apixabani þar til leggurinn er fjarlægður og sleppa ætti a.m.k. einum skammti áður en leggurinn er fjarlægður. Gefa má næsta skammt af apixabani a.m.k. 5 klst. eftir að leggurinn er fjarlægður. Eins og við á um öll ný segavarnarlyf er reynsla af notkun lyfsins við mænudeyfingu (neuraxial blockade) takmörkuð og sérstakrar varúðar er því þörf ef apixaban er notað samtímis mænudeyfingu.

Sjúklingar með lungnasegarek sem einnig eru með óstöðugt blóðflæði eða sjúklingar sem þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum

Ekki er mælt með notkun apixabans í stað ósundurgreinds (unfractionated) heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek, sem einnig eru með hvikult blóðaflræðilegt ástand eða þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi apixabans við slíkar klínískar aðstæður.

Sjúklingar með virkt krabbamein

Sjúklingar með virkt krabbamein geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum og blæðingum. Þegar apixaban er íhugað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum eða við lungnasegareki hjá sjúklingum með krabbamein þarf að fara fram vandlegt mat á ávinningi samanborið við áhættu (sjá einnig kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Börn

Börn með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð og því eiga þau ekki að fá apixaban (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fullorðnir sjúklingar

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til aukinnar þéttni apixabans hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) sem getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp), sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) skal nota apixaban með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sem forvörn gegn heillaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) ættu sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) og sjúklingar með kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) sem eru ≥ 80 ára eða vega ≤ 60 kg að fá minni skammta af apixabani, 2,5 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum getur lág líkamsþyngd (< 60 kg) aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Apixaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist blóðstorkukvilla og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím ALAT/ASAT > 2 föld eðlileg efri mörk eða heildar bilirúbín $\geq 1,5$ föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota apixaban með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með apixabani er hafin.

Milliverkanir við cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glýkóprótein (P-gp) hemla

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með gjöf apixabans hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, svo sem azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir). Þessi lyf geta aukið útsetningu fyrir apixabani tvöfalt (sjá kafla 4.5) eða meira ef viðbótarþættir sem auka útsetningu fyrir apixabani eru fyrir hendi (t.d. alvarlega skert nýrnastarfsemi).

Milliverkun við CYP3A4 og P-gp örva

Samtímis notkun apixabans með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur leitt til $\sim 50\%$ minni útsetningar fyrir apixabani. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með hjartatif, kom fram minnkuð verkun og aukin hætta á

blæðingu við samhliða notkun apixabans og sterkra örva, bæði CYP3A4 og P-gp, samanborið við notkun apixabans eins og sér.

Fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með bæði öflugum CYP3A4 og P-gp örva eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.5):

- við meðferð við bláðasegareki (VTE) ætti ekki að nota apixaban þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (sjá kafla 4.5).

Aðgerð vegna mjaðmarbrots

Öryggi og verkun apixabans hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem gangast undir aðgerðir vegna mjaðmarbrots. Því er ekki mælt með apixabani hjá þessum sjúklingum.

Rannsóknaniðurstöður

Apixaban hefur áhrif á storkupróf [t.d. prótrombín tíma (PT), INR og virkjaðan tromboplastín tíma (aPTT)] eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru litlar og breytileiki þeirra var mikill (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar um hjálparefni

Eliquis inniheldur súkrósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum. Upplýsingarnar um milliverkanir hér fyrir neðan eru fengnar hjá fullorðnum og hafa skal í huga varnaðarorð í kafla 4.4 þegar um er að ræða börn.

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf apixabans samtímis ketoconazól (400 mg einu sinni á sólarhring), sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, leiddi til tvöfaldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

Notkun apixabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, eins og azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir) (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem ekki eru öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P gp (t.d. amíodarón, klaritrómýcín, diltíazem, flúcónazól, naproxen, kínidín, verapamíl) geti aukið plasmabéttni apixabans lítilsháttar. Ekki er þörf á að aðlaga skammta apixabans þegar lyfið er gefið samtímis lyfjum sem eru ekki öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp. Diltíazem (360 mg einu sinni á sólarhring) sem talinn er meðalöflugur CYP3A4 hemill og veikur P-gp hemill, leiddi t.d. til 1,4 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á C_{max} fyrir apixaban. Naproxen (500 mg stakur skammtur) sem hamlar P-gp en ekki CYP3A4, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban. Klaritrómýcín (500 mg tvisvar á dag) sem hamlar P-gp og er öflugur CYP3A4 hemill, leiddi til 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

CYP3A4 og P-gp örvar

Samtímis gjöf apixabans með rifampicini, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi, leiddi til u.þ.b. 54% lækkunar á meðalgildum AUC og 42% lækkunar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samtímis notkun apixabans með öðrum öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur einnig leitt til minnkaðrar þétni apixabans í plasma. Ekki þarf að gera breytingar á skammtastærðum apixabans við samhliða meðferð með slíkum lyfjum, en fyrir sjúklinga sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum skal nota apixaban með varúð sem forvörn gegn bláæðasegareki hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti, sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki.

Ekki er mælt með notkun apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinu öðru segavarnarlyfi nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða ef ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.3).

Eftir samtímis gjöf enoxaparins (40 mg stakur skammtur) og apixabans (5 mg stakur skammtur) komu samanlögð áhrif á virkni gegn storkuþætti Xa fram.

Milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa og lyfhrifa voru ekki augljósar þegar apixaban var gefið samtímis asetýlsalisýlsýru 325 mg einu sinni á sólarhring.

Þegar apixaban var gefið samtímis clopidogreli (75 mg einu sinni á sólarhring) eða í samsetningunni clopidogrel 75 mg og asetýlsalisýlsýra 162 mg einu sinni á sólarhring, eða með prasugreli (60 mg og svo 10 mg einu sinni á sólarhring) í I. stigs rannsóknum kom ekki fram umtalsverð aukning á blæðingartíma á hefðbundnum prófunum á blæðingartíma, eða frekari hömlun á samloðun blóðflagna samanborið við gjöf blóðflöguhemjandi lyfja án apixabans. Aukning á storkuprófum (PT, INR og aPTT) var í samræmi við áhrif apixabans eins sér.

Naproxen (500 mg), sem er P-gp hemill, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildum AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samsvarandi aukning á storkuprófum sást fyrir apixaban. Engar breytingar sást á áhrifum naproxens á arachidonic sýru örvaða samloðun blóðflagna og engin lenging á blæðingartíma sem hafði klínísku þýðingu, eftir samtímis gjöf apixabans og naproxens.

Þrátt fyrir þessar niðurstöður getur lyfhrifasvörun verið greinilegri hjá sumum einstaklingum þegar blóðflöguhemjandi lyf eru gefin ásamt apixabani. Gæta skal varúðar við notkun apixabans þegar lyfið er notað samtímis sértækum serótónín endurupptökuhemlum/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlum, bólgueyðandi gigtarlyfjum, asetýlsalisýlsýru og/eða P2Y₁₂ hemlum þar sem slík lyf auka yfirleitt blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun samtímis öðrum lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (eins og GPIIb/IIIa viðtakahemlum, dipyridamoli, dextrani eða sulfinpyrazoni) eða segaleysandi efnum. Þar sem slík lyf auka blæðingarhættu er notkun þeirra samtímis apixabani ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægum blæðingatilvikum hjá börnunum 12 sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Samtímis meðferð með öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa sáust þegar apixaban var gefið samtímis atenololi eða famotidini. Samtímis gjöf apixabans 10 mg með atenololi 100 mg hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf apixabans. Eftir gjöf lyfjanna tveggja samtímis, voru meðalgildi AUC 15% lægri og meðalgildi C_{max} 18% lægri fyrir apixaban en þegar það var gefið eitt sér. Gjöf apixabans 10 mg með famotidini 40 mg hafði engin áhrif á AUC eða C_{max} fyrir apixaban.

Áhrif apixabans á önnur lyf

Apixaban rannsóknir *in vitro* sýndu engin hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eða CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og væg hamlandi áhrif á virkni CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) í þéttni sem er marktækt meiri en hámarksplasmaþéttni sem sést hefur hjá sjúklingum. Apixaban örvaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 við þéttni allt að $20 \mu M$. Því er ekki gert ráð fyrir að apixaban breyti úthreinsun umbrotsefna lyfja sem eru gefin samtímis og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Apixaban hamlar ekki marktækt P-gp.

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði apixaban ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahlvörf digoxins, naproxens eða atenolols, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Digoxin

Samtímis gjöf apixabans (20 mg einu sinni á sólarhring) og digoxins (0,25 mg einu sinni á sólarhring), sem er hvarfefni P-gp, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir digoxin. Þess vegna hamlar apixaban ekki P-gp miðluðum hvarfefnaflutningi.

Naproxen

Samtímis gjöf stakra skammta af apixabani (10 mg) og naproxeni (500 mg), sem er algengt bólgueyðandi gigtarlyf, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir naproxen.

Atenolol

Samtímis gjöf staks skammts af apixabani (10 mg) og atenolols (100 mg), sem er algengur beta-blokki, hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf atenolols.

Lyfjakol

Gjöf lyfjakola dregur úr útsetningu fyrir apixabani (sjá kafla 4.9).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum. Upplýsingarnar um milliverkanir hér fyrir ofan eru fengnar hjá fullorðnum og hafa skal í huga varnaðarorð í kafla 4.4 þegar um börn er að ræða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun apixabans á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun apixabans á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort apixaban eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að apixaban skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva/gera hlé á apixaban meðferð með tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Í rannsóknum á dýrum sem fengu apixaban komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eliquis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Fullorðnir

Apixaban hefur verið rannsakað í meira en sjö III. stigs klínískum rannsóknum hjá fleiri en 21.000 sjúklingum: yfir 5.000 sjúklingum í rannsóknum á forvörnum gegn bláæðasegareki (VTEp), yfir 11.000 sjúklingum í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og yfir 4.000 sjúklingum í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTET), þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 20 dagar, 1,7 ár eða 221 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1).

Algengar aukaverkanir voru blæðingar, mar, blóðnasir og margúll (sjá sambærilegar aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Í rannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki komu aukaverkanir fram hjá alls 11% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 2,5 mg af apixabani tvisvar á sólarhring. Heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani var 10% í rannsóknum þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin.

Í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani 24,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín og 9,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við asetýlsalisýlsýru. Í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín var tíðni meiriháttar blæðinga í meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. blæðing í efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) hjá þeim sem fengu apixaban 0,76% á ári. Tíðni meiriháttar blæðinga í auga samkvæmt ISTH hjá þeim sem fengu apixaban var 0,18% á ári.

Í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTET) var heildartíðni aukaverkana af apixabani sem tengdust blæðingum 15,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin/warfarín og 13,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) hjá fullorðnum fyrir VTEp, NVAf og VTET og hjá börnum á aldrinum frá 28 daga til < 18 ára fyrir meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (VTET) og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki (VTE)

Tíðni aukaverkana hjá börnum sem koma fram í töflu 2 er fengin úr rannsókn CV185325, þar sem þau fengu apixaban til meðferðar gegn bláðasegareki og sem forvörn gegn endurteknu bláðasegareki.

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Blóð og eitlar</i>				
Blóðleysi	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>				
Ofnæmi, ofnæmisbjúgur og bráðafnæmi	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar [‡]
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar*	Algengar
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>				
Heilablæðing [†]	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Augu</i>				
Blæðing í augum (þ.m.t. tárublæðing)	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Æðar</i>				
Blæðing, margúll	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur (m.a. lágþrýstingur í tengslum við aðgerð)	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing í kviðarholi	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
Blóðnasir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blæðing frá öndunarvegi	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blæðandi gyllinæð	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
Blæðing úr munni	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blóðhægðir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing úr endaþarmi, tannholdsblæðing	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Algengar
Aftanskinublæðing (retroperitoneal haemorrhage)	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Lifur og gall</i>				
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Hækkun á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>				
Húðútbrot	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hárlos	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Regnbogaroði	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>				
Blæðing í vöðva	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Nýru og þvægfæri</i>				
Blóðmiga	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Algengar
Nýrnakvilli tengdur segavarnarmedferð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
Óeðlileg blæðing frá leggöngum, blæðing frá þvægfærum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar ^s
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
Blæðing á notkunarstað	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				
Leynd blæðing	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>				
Mar	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing eftir aðgerðir (m.a. margúll eftir aðgerðir, blæðing úr sárum, blæðing úr æð frá stungustað og blæðing frá holleggssvæði) vætl úr sári, blæðing frá skurðstað (m.a. margúll á skurðstað), blæðing í aðgerð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá áverkum	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

* Það voru engin tilvik um útbreiddan kláða í CV185057 (langtímaforvörn gegn bláæðasegareki)

† Hugtakið „heilablæðing“ nær yfir allar blæðingar í höfuðkúpu eða mænu (t.d. blæðingarslag eða blæðingar í gráhyði, hnykli, heilahólfum eða innanbasts).

‡ Felur í sér bráðafnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi og ofnæmi.

§ Felur í sér miklar tíðablæðingar, millitíðablæðingar og blæðingu frá leggöngum.

Notkun apixabans getur tengst aukinni hættu á leyndum eða sýnilegum blæðingum frá vefjum eða líffærum sem geta valdið blóðleysi í kjölfar blæðingar. Teikn, einkenni og alvarleiki eru mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingarinnar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Öryggi apixabans var rannsakað í einni I. stigs og þremur II./III. stigs klínískum rannsóknum hjá 970 sjúklingum. Af þeim fengu 568 einn eða fleiri skammta af apixabani, þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 1, 24, 331 og 80 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1). Sjúklingarnir fengu apixaban skammta sem voru aðlagðir að þyngd og í lyfjaformi sem hentaði aldri þeirra.

Á heildina litið var öryggissnið apixabans hjá börnum á aldrinum 28 daga til < 18 ára svipað og hjá fullorðnum og var almennt sambærilegt hjá mismunandi aldurshópum barna.

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar hjá börnum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing frá leggöngum (sjá upplýsingar um aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Hjá börnum var oftast greint frá blóðnösum (mjög algengar), óeðlilegri blæðingu frá leggöngum (mjög algengar), ofnæmi og bráðafnæmi (algengar), kláða (algengar), lágþrýstingi (algengar), blóðhægðum (algengar), hækkun á aspartat amínótransferasa (algengar), hárlosi (algengar) og blæðingu eftir aðgerðir (algengar) samanborið við hjá fullorðnum sem fengu meðferð með apixabani, en í sama

tíðniflokkir og hjá börnum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð; eina undantekningin var óeðlileg blæðing frá leggöngum sem var tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í öllum tilvikum nema einu voru hækkunar transamínasa í lifur tilkynntar hjá börnum sem fengu samtímis krabbameinslyfjameðferð við undirliggjandi illkynja sjúkdómi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun apixabans getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Ef blæðing á sér stað skal hætta meðferð og rannsaka orsök hennar. Íhuga skal viðeigandi meðferð, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð, blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf efnis sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa (sjá kafla 4.4).

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli apixaban engum klínískt mikilvægum aukaverkunum þegar það var gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum til inntöku í skömmtnum allt að 50 mg á sólarhring í 3 til 7 sólarhringa (25 mg tvisvar á sólarhring í 7 sólarhringa eða 50 mg einu sinni á dag í 3 sólarhringa).

Virk lyfjakol drógu úr meðalgildi AUC fyrir apixaban um 50% ef þau voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku og um 27% ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku 20 mg skammts af apixabani hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, en höfðu ekki áhrif á C_{max} . Meðalhelmingunartími apixabans styttesti úr 13,4 klukkustundum ef apixaban var gefið eitt sér í 5,3 klukkustundir ef virk lyfjakol voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku apixabans og 4,9 klukkustundir ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku. Því kann gjöf virkra lyfjakola að gagnast við meðferð vegna ofskömmtnunar apixabans eða inntöku lyfsins fyrir slysi.

Blóðskilun minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani til inntöku. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að meðhöndla ofskömmtnun á apixabani.

Við aðstæður þar sem þörf er á viðsnúningi á segavörn vegna lífshættulegrar eða stjórnláusrar blæðingar, er fánlegt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga gjöf prótombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Viðsnúningur á lyfhrifum apixabans, eins og sést á breytingum á greiningu trombínmyndunar, var augljós við lok innrennslis og náði grunngildi innan 4 klst. eftir upphaf 30 mínútna 4-þátta PCC innrennslis hjá heilbrigðum einstaklingum. Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá einstaklingum sem hafa fengið apixaban. Engin reynsla er enn sem komið er af notkun raðbrigðastorkupáttar VIIa hjá einstaklingum sem fá apixaban. Íhuga má endurtekna gjöf raðbrigðastorkupáttar VIIa og stilla skammta með hliðsjón af því hvernig gengur að draga úr blæðingunni.

Notkun sérstaks efnis (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans hefur ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikumandexanet alfa). Einnig má íhuga blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf prótombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa.

Íhuga skal, ef hægt er, að leita ráðgjafar frá sérfræðingi í blóðstorknun, ef upp kemur mikil blæðing.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC-flokkur: B01AF02

Verkunarháttur

Apixaban er ætlað til inntöku og er öflugur, afturkræfur, beinn og mjög sértækur hemill á virkniset storkupáttar Xa. Ekki er þörf á antitrombín III til að ná fram segavarnarvirkni. Apixaban hamlar óbundnum og blóðkekkjabundnum storkupætti Xa og prótrombínasavirkni. Apixaban hefur engin bein áhrif á samloðun blóðflagna en hamlar óbeint samloðun blóðflagna af völdum trombíns. Með því að hamla storkupætti Xa kemur apixaban í veg fyrir myndun trombíns og segamyndun. Forklínískar rannsóknir með apixabani hjá dýrum hafa sýnt segavarnandi verkun sem kom í veg fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum, í skömmum sem viðhalda storkukerfi blóðs.

Lyfhrif

Lyfhrif apixabans endurspeglast af verkunarhættinum (FXa hömlun). Vegna hömlunar FXa lengir apixaban storkunartíma á storkuprófum t.d. prótrombíníma (PT), INR (International Normalized Ratio) og aPTT (activated partial thromboplastin time). Hjá fullorðnum eru breytingar sem koma fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta litlar og breytileiki getur verið mikill. Ekki er mælt með þeim til að meta lyfhrif apixabans. Í greiningu á trombínmyndun, dró apixaban úr eigin getu trombíns (endogenous thrombin potential), sem er mælikvarði á trombínmyndun í plasma hjá mönnum.

Apixaban sýnir einnig virkni gegn storkupætti Xa sem sést greinilega með minnkun á ensímvirkni storkupáttar Xa í and-Xa prófum (multiple commercial anti-Factor Xa kits) en niðurstöður eru breytilegar á milli prófa. Niðurstöður úr rannsóknum á apixabani hjá börnum benda til þess að línulegt samband milli plasmapéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa sé í samræmi við sambandið sem hefur verið skráð hjá fullorðnum. Það styður skráðan verkunarhátt apixabans sem sértækur hemill á storkupátt Xa. Niðurstöður fyrir virkni gegn storkupætti Xa sem koma fram hér að neðan voru fengnar úr STA® Liquid Anti-Xa apixaban greiningu.

Á þyngdarbilinu 9 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185155 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) virkni gegn storkupætti Xa (AXA) $_{\min}$ á bilinu 27,1 (22,2) ng/ml og AXA $_{\max}$ 71,9 (17,3) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) $C_{\min ss}$ sem er 30,3 (22) ng/ml og $C_{\max ss}$ sem er 80,8 (16,8) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu AXA bili við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 2,5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185362 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA) $_{\min}$ á bilinu 67,1 (30,2) ng/ml og AXA $_{\max}$ 213 (41,7) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) $C_{\min ss}$ sem er 71,3 (61,3) ng/ml og $C_{\max ss}$ sem er 230 (39,5) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185325 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA $_{\min}$ á bilinu 47,1 (57,2) ng/ml og AXA $_{\max}$ 146 (40,2) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) $C_{\min ss}$ sem er 50 (54,5) ng/ml og $C_{\max ss}$ sem er 144 (36,9) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Áætluð útsetning við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa í rannsóknunum á börnum benda til þess að sveiflan á milli hástyrks og lágstyrks apixabans og virkni gegn storkupætti Xa við jafnvægi sé u.þ.b. 3-föld (min, max: 2,65-3,22) hjá heildarþýðinu.

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixabani, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkubætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixabani getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmun og við bráðaskurðaðgerðir.

Verkun og öryggi

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til < 18 ára

Rannsókn CV185325 var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn, með virkum samanburði, á apixabani til meðferðar við bláæðasegareki hjá börnum. Í þessari lýsandi rannsókn á verkun og öryggi tóku þátt 217 börn sem þurftu á segavarnarmeðferð að halda vegna bláæðasegareks og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknu bláæðasegareki; 137 sjúklingar í aldurshópi 1 (12 til < 18 ára), 44 sjúklingar í aldurshópi 2 (2 til < 12 ára), 32 sjúklingar í aldurshópi 3 (28 daga til < 2 ára) og 4 sjúklingar í aldurshópi 4 (frá fæðingu til < 28 daga). Fyrsta tilfelli bláæðasegareks (index VTE) var staðfest með myndgreiningu og óháðum úrskurði. Fyrir slembiröðun fengu sjúklingar hefðbundna segavarnarmeðferð í allt að 14 daga (meðal meðferðarlengd (staðalfrávik) hefðbundinnar segavarnarmeðferðar áður en meðferð með rannsóknarlyfinu hófst var 4,8 (2,5) dagar og 92,3% sjúklinga hófu meðferðina eftir ≤ 7 daga). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá lyfjaform apixabans sem hentaði aldri (skammtar aðlagðir miðað við þyngd) sem jafngildir hleðsluskammti sem var 10 mg tvisvar á dag í 7 daga fylgt eftir með 5 mg tvisvar á dag hjá fullorðnum) eða hefðbundna meðferð. Hjá sjúklingum 2 til < 18 ára fólst hefðbundin meðferð í léttu (low molecular weight (LMWH)) heparíni, ósundurgreindu (unfractionated (UFH)) heparíni eða K-vítamín hemli (VKA). Hjá sjúklingum 28 daga til < 2 ára er hefðbundin meðferð takmörkuð við heparín (létt eða ósundurgreint). Aðalmeðferðarfasinn stóð yfir í 42 til 84 daga hjá sjúklingum sem voru < 2 ára og 84 daga hjá sjúklingum > 2 ára. Sjúklingar á aldrinum 28 daga til < 18 ára sem fengu apixaban samkvæmt slembivali gátu haldið áfram meðferð með apixabani í 6 til 12 vikur til viðbótar í framhaldsfasanum.

Aðalendapunktur var samsetning allra tilfella sem voru staðfest með myndgreiningu og úrskurðuð vera endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna og dauðsföll sem tengdust bláæðasegareki. Í hvorugum hópnum lést sjúklingur í tengslum við bláæðasegarek. Samtals voru 4 (2,8%) sjúklingar í apixaban hópnum og 2 (2,8%) sjúklingar í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með a.m.k. 1 tilfelli sem var úrskurðað endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna.

Miðgildi lengdar útsetningar hjá 143 sjúklingum sem fengu meðferð í apixaban hópnum var 84,0 dagar. Útsetning stóð lengur yfir en í 84 daga hjá 67 (46,9%) sjúklingum. Aðalendapunktur með tilliti til öryggis var samsettur af meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvægri blæðingu sem ekki var meiriháttar og kom fyrir hjá 2 (1,4%) sjúklingum sem fengu apixaban og 1 (1,4%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Í öllum tilvikum var um að ræða mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar. Greint var frá minniháttar blæðingum hjá 51 (35,7%) sjúklingi í apixaban hópnum og 21 (29,6%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Meiriháttar blæðing var skilgreind sem blæðing sem uppfyllir eitt eða fleiri eftirfarandi skilyrði:

(i) banvæn blæðing; (ii) klínískt sýnileg blæðing með minnkun á blóðrauða um a.m.k. 20 g/l (2 g/dl) á 24 klst. tímabili; (iii) blæðing sem er aftan skínu, í lungum, innan höfuðkúpu eða tengd miðtaugakerfi á annan hátt; og (iv) blæðing sem krefst inngrips á skurðstofu (þ.m.t. geislafræðileg inngrip).

Klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar var skilgreind sem annað eða bæði af eftirfarandi atriðum: (i) sýnileg blæðing sem krefst notkunar blóðafurða og sem er ekki bein afleiðing af undirliggjandi sjúkdómi sjúklingsins; (ii) blæðing sem stöðva þarf með lyfjagjöf eða aðgerð sem ekki er gerð á skurðstofu.

Minniháttar blæðing var skilgreind sem öll sýnileg eða bersýnileg merki um blæðingu sem ekki uppfyllir ofangreind skilyrði um annað hvort meiriháttar blæðingu eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki er meiriháttar. Tíðablæðing var flokkuð sem minniháttar blæðing frekar en klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar.

Hjá 53 sjúklingum í framhaldsfasanum sem fengu meðferð með apixabani var hvorki greint frá dauðsfalli sem tengdist endurteknu bláæðasegareki með eða án einkenna né dauðsfalli sem tengdist bláæðasegareki. Enginn sjúklingur í framhaldsfasanum fékk blæðingu sem metin var sem meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar. Átta (8/53; 15,1%) sjúklingar í framhaldsfasanum fengu minniháttar blæðingar.

Það voru 3 dauðsföll hjá apixaban hópnum og 1 dauðsfall hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, ekkert þeirra var talið tengjast meðferðinni að mati rannsakanda. Ekkert þessara dauðsfalla var vegna bláæðasegareks eða blæðingartilviks samkvæmt úrskurði óháðrar úrskurðarnefndar.

Öryggisgagnagrunnur fyrir apixaban hjá börnum byggist á rannsókn CV185325 við meðferð á bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki, auk PREVAPIX-ALL rannsóknarinnar og SAXOPHONE rannsóknarinnar á forvörn gegn bláæðasegareki og stakskammtarannsóknarinnar CV185118. Hann tekur til 970 barna, þar af fengu 568 apixaban.

Ábendingin forvörn gegn bláæðasegareki er ekki samþykkt fyrir börn.

Forvörn gegn bláæðasegareki hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein (ALL, LL)

Í PREVAPIX-ALL rannsókninni var samtals 512 sjúklingum á aldrinum ≥ 1 til < 18 ára með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein, sem gengust undir krabbameinslyfjameðferð meðal annars með asparínasa gegnum miðlægan bláæðalegg (indwelling central venous access device), slembiraðað 1:1 til að fá opna forvarnarmeðferð við segareki með apixabani eða hefðbundna meðferð (án altæks segavarnarlyfs). Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamspyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 2,5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 3). Apixaban var gefið sem 2,5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 25 dagar.

Tafla 3: Apixaban skammtar í PREVAPIX-ALL rannsókninni

Líkamspyngd	Skammtaáætlun
6 til $< 10,5$ kg	0,5 mg tvisvar á dag
10,5 til < 18 kg	1 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	1,5 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	2 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	2,5 mg tvisvar á dag

Aðalendapunktur verkunar var samsetning staðfestrar segamyndunar í djúplægum bláæðum með einkennum og án einkenna sem ekki leiddi til dauða, lungnasegareks, stökkstorku í bláæðum í heila og dauðsfalla sem tengdust bláæðasegareki. Tíðni aðalendapunkts verkunar var 31 (12,1%) hjá apixaban hópnum samanborið við 45 (17,6%) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Hlutfallsleg minnkun áhættu náði ekki marktækum mun.

Öryggisendapunktur voru staðfestir samkvæmt viðmiðum ISTH. Aðalöryggisendapunkturinn, meiriháttar blæðing, kom fram hjá 0,8% sjúklinga í hvorum meðferðarhópnum. Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 11 sjúklingum (4,3%) í apixaban hópnum og 3 sjúklingum (1,2%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Algengustu tilvik klínískt mikilvægra blæðinga sem ekki voru meiriháttar sem áttu þátt í meðferðarmuninum voru vægar til í

meðallagi miklar blóðnasir. Minniháttar blæðingartilvik komu fram hjá 37 sjúklingum í apixaban hópnum (14,5%) og 20 sjúklingum (7,8%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Forvörn gegn segareki hjá börnum með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm

SAXOPHONE rannsóknin var opin, fjölsetra samanburðarrannsókn með 2:1 slembivali hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til < 18 ára með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm sem þurftu meðferð með segavarnarlyfi. Sjúklingar fengu annað hvort apixaban eða hefðbundna forvörn gegn segamyndun með K-vítamín hemli eða léttu (low molecular weight) heparíni. Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum stighækkandi skömmtum miðað við líkamsþyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 4). Apixaban var gefið sem 5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 331 dagur.

Tafla 4: Apixaban skammtar í SAXOPHONE rannsókninni

Líkamsþyngd	Skammtaáætlun
6 til < 9 kg	1 mg tvisvar á dag
9 til < 12 kg	1,5 mg tvisvar á dag
12 til < 18 kg	2 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	3 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	4 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	5 mg tvisvar á dag

Aðalöryggisendapunkturinn, samsetning staðfesta viðmiða samkvæmt ISTH fyrir meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar, kom fram hjá 1 (0,8%) af 126 sjúklingum í apixaban hópnum og 3 (4,8%) af 62 sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Tíðni aukaöryggisendapunkta fyrir staðfesta meiriháttar blæðingu, klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar og allar blæðingar var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum. Tilkynnt var um aukaöryggisendapunktinn, að notkun lyfsins væri hætt vegna aukaverkana, óþols eða blæðinga, hjá 7 (5,6%) einstaklingum í apixaban hópnum og 1 (1,6%) einstaklingi í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í hvorugum meðferðarhópnum fékk nokkur sjúklingur segarek. Í hvorugum meðferðarhópnum urðu dauðsföll.

Rannsókninni var með framsýnum hætti ætlað að vera lýsandi fyrir verkun og öryggi vegna lágrar tíðni segareks og blæðingartilvika sem búist var við hjá þessu þýði. Vegna þess hve tíðni segareks var lág í þessari rannsókn var ekki unnt að meta öryggi og ávinning með vissu.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á meðferð við segareki í bláðum með Eliquis hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Apixaban frásogast hratt og nær hámarkspéttni (C_{max}) hjá börnum u.þ.b. 2 klukkustundum eftir gjöf eins skammts.

Hjá fullorðnum er nýting apixabans u.þ.b. 50% eftir skammta allt að 10 mg. Apixaban frásogast hratt og nær hámarkspéttni (C_{max}) 3 til 4 klst. eftir töfluinntöku. Samtímis fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né C_{max} eftir 10 mg skammt. Apixaban má taka með eða án matar.

Lyfjahvörf apixabans eru línuleg og útsetning eykst í réttu hlutfalli við skammta til inntöku, allt að 10 mg. Við skammta ≥ 25 mg takmarkast frásög apixabans af uppleysingu þess og aðgengi þess

minnkar. Mæligildi fyrir útsetningu fyrir apixabani sýna lítinn til miðlungsmikinn breytileika eða ~ 20% frávikshlutfall (coefficient of variation, CV) hjá sama einstaklingi og ~ 30% frávikshlutfall milli einstaklinga.

Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur sem leystar voru upp í 30 ml af vatni, var útsetningin sambærileg við útsetningu eftir gjöf á 2 heilum 5 mg töflur til inntöku. Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur með 30 g af eplamauki, var C_{max} og AUC 21% og 16% lægra, samanborið við gjöf á 2 heilum 5 mg töflum. Minnkun á útsetningu er ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Eftir gjöf á muldri 5 mg apixaban töflu sem leyst var upp í 60 ml af 5% glúkósalausn og gefið í gegnum magaslöngu, var útsetningin sambærileg við útsetningu sem fram kom í öðrum klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu skammt með stakri 5 mg apixaban töflu til inntöku.

Í ljósi hinna fyrirsjáanlegu, skammtaháðu, lyfjahvarfafræðilegu einkenna apixabans, gilda niðurstöður úr gerðum rannsóknum á aðgengi fyrir minni apixaban skammta.

Dreifing

Hjá fullorðnum er próteinbinding í plasma u.þ.b. 87%. Dreifingarrúmmál (V_{ss}) er u.þ.b. 21 lítri.

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um próteinbindingu í plasma hjá börnum.

Umbrot og brotthvarf

Brotthvarfsleiðir apixabans eru margar. Af gefnum apixaban skammti hjá fullorðnum endurheimtist u.þ.b. 25% sem umbrotsefni, meirihlutinn í hægðum. Hjá fullorðnum var útskilnaður apixabans um nýru u.þ.b. 27% af heildarúthreinsun. Að auki kom fram útskilnaður með galli í klínískum rannsóknum og beinn útskilnaður frá þörmum í rannsóknum sem ekki voru klínískar.

Hjá fullorðnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,3 l/klst. og helmingunartími u.þ.b. 12 klst. Hjá börnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,0 l/klst.

Helstu leiðir umbrota eru o-metýlsvipting og hýdroxýltenging við 3-oxopiperidinýl hlutann. Apixaban umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 með litlu framlagi frá CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Óbreytt apixaban er mikilvægasta lyfjatengda efnið í plasma hjá mönnum með engin virk umbrotsefni í blóði til staðar. Apixaban er hvarfefni flutningspróteinanna P-gp (P-glýkópróteins) og BCRP (breast cancer resistance protein).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá börnum ≥ 2 ára er alvarlega skert nýrnastarfsemi skilgreind samkvæmt áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR) minni en 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs. Í rannsókn CV185325 hjá sjúklingum yngri en 2 ára eru greinimörk alvarlega skertrar nýrnastarfsemi eftir kyni og aldri tekin saman í töflu 17 hér á eftir; þar sem hver greinimörk samsvara eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs hjá sjúklingum ≥ 2 ára.

Tafla 5: eGFR hæfisgreinimörk í rannsókn CV185325

Aldur (kyn)	GFR viðmiðunarbíl (ml/mín./1,73 m ²)	Hæfisgreinimörk fyrir eGFR*
1 vikna (drengir og stúlkur)	41 ± 15	≥ 8
2–8 vikna (drengir og stúlkur)	66 ± 25	≥ 12
> 8 vikna til < 2 ára (drengir og stúlkur)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ára (drengir og stúlkur)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ára (drengir)	140 ± 30	≥ 30

Aldur (kyn)	GFR viðmiðunarbíl (ml/mín./1,73 m ²)	Hæfisgreinimörk fyrir eGFR*
13–17 ára (stúlkur)	126 ± 22	≥ 30
*Hæfisgreinimörk fyrir þáttöku í rannsókn CV185325 þar sem áætlaður gauksliunarhraði (eGFR) var reiknaður út samkvæmt uppfærðri klínískri jöfnu Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Þessi greinimörk samkvæmt rannsóknaráætlun samsvara því eGFR-gildi sem skilgreindi væntanlegan sjúkling með „ófullnægjandi nýrnastarfsemi“ ef hann var undir því sem útilokaði þáttöku viðkomandi sjúklings í rannsókn CV185325. Hver greinimörk voru skilgreind sem eGFR < 30% af einu staðalfrávikum undir GFR viðmiðunarbíli fyrir aldur og kyn. Greinimörk hjá sjúklingum < 2 ára samsvara eGFR < 30 ml/mín./1,73 m ² sem er hefðbundin skilgreining á alvarlega skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum > 2 ára.		

Börn með gauksliunarhraða ≤ 55 ml/mín./1,73 m² tóku ekki þátt í rannsókn CV185325, jafnvel þótt þau sem voru með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs) væru hæf til þáttöku. Samkvæmt upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá öllum börnum sem hafa fengið meðferð með apixabani er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá fullorðnum hafði skert nýrnastarfsemi engin áhrif á hámarksþéttni apixabans. Aukning varð á útsetningu fyrir apixabani sem samsvarar skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínínúthreinsun. Hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51-80 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) var plasmþéttni apixabans (AUC) 16%, 29% og 44% aukin, talið í réttari röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega kreatínínúthreinsun. Skert nýrnastarfsemi hafði engin augljós áhrif á sambandið á milli þéttni apixabans í plasma og virkni gegn storkuþætti Xa.

Hjá fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD, end-stage renal disease) jókst AUC fyrir apixaban um 36% þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani strax eftir blóðskilun, samanborið við niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun sem hófst tveimur klukkustundum eftir gjöf á stökum 5 mg skammti af apixabani minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá þessum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, en það samsvarar úthreinsun um 18 ml/mín. á apixabani með skilun. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að ráða bót á ofskömmtun á apixabani.

Skert lifrarstarfsemi

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Í rannsókn hjá fullorðnum þar sem 8 einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi, Child Pugh A skor 5 (n = 6) eða 6 (n = 2) og 8 einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi, Child Pugh B skor 7 (n = 6) eða 8 (n = 2), voru bornir saman við 16 heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi, urðu engar breytingar eftir 5 mg stakan skammt á lyfjahvörfum og lyfhrifum apixabans hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Breytingar á virkni gegn storkuþætti Xa og breytingar á INR voru sambærilegar milli einstaklinga með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga.

Kyn

Kynjamunur á lyfjahvörfum var ekki rannsakaður hjá börnum.

Hjá fullorðnum var útsetning fyrir apixabani u.þ.b. 18% hærri hjá konum en körlum.

Þjóðerni og kynþáttur

Munur á lyfjahvörfum með tilliti til þjóðaruppruna eða kynþáttar var ekki rannsakaður hjá börnum.

Líkamsþyngd

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd.

Hjá fullorðnum kom í ljós að samanborið við útsetningu fyrir apixabani hjá einstaklingum með líkamsþyngd á bilinu 65 til 85 kg, tengdist líkamsþyngd > 120 kg u.þ.b. 30% minni útsetningu og líkamsþyngd < 50 kg u.þ.b. 30% meiri útsetningu.

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Hjá fullorðnum hefur lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið milli plasmabéttni apixabans og nokkurra endapunkta varðandi lyfhrif (virkni gegn storkuþætti Xa, INR, PT, aPTT) verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (0,5 – 50 mg). Með svipuðum hætti benda niðurstöður úr mati á lyfjahvörfum/lyfhrifum apixabans hjá börnum til línulegs sambands á milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkuþætti Xa. Það er í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, frjósemi og þroska fósturvísis/fósturs og eituráhrifa á ungviði.

Helstu áhrifin sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta tengdust lyfhrifum apixabans á blóðstorku. Í rannsóknum á eiturverkunum komu lítil sem engin áhrif á blæðingarhneigð í ljós. Þar sem þetta getur verið vegna minna næmis tegunda í forklínískum rannsóknum samanborið við hjá mönnum, skal engu að síður túlka þessar niðurstöður með varúð þegar þær eru heimfærðar upp á menn.

Í rottumjólk fannst hátt hlutfall miðað við plasmabéttni hjá móður (C_{max} u.þ.b. 8, AUC u.þ.b. 30), hugsanlega vegna virks flutnings í mjólkina.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald kyrnis

Hýprómellósi (E464)
Sykurperlur (úr sykursírópi, maíssterkju (E1450) og súkrósa)

Hylkissskel

Gelatín (E441)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

Svart prentblek

Shellac (E904)
Própýlenglýkól (E1520)
Svart járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

3 ár

Þegar búið er að blanda lyfinu saman við vökva eða þurrmjólkurblöndu verður að nota blönduna innan 2 klukkustunda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með innsiglisþynnu úr áli og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, pakkað í öskju.

Hvert glas inniheldur 28 hylki sem á að opna

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Nánari leiðbeiningar um blöndun og gjöf skammtsins er að finna í notkunarleiðbeiningunum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/691/016

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. maí 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. janúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Eliquis 0,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
Eliquis 1,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
Eliquis 2 mg húðað kyrni í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Eliquis 0,5 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur einn 0,5 mg skammt af apixaban húðuðu kyrni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 10 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Eliquis 1,5 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur þrjá 0,5 mg skammta (1,5 mg) af apixaban húðuðu kyrni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 30 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Eliquis 2,0 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur fjóra 0,5 mg skammta (2 mg) af apixaban húðuðu kyrni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 40 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

0,5 mg húðað kyrni pakkað í 0,5, 1,5 og 2 mg skammtapoka.
Bleikt á litinn og kringlótt (þvermál 3 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum sem vega 5 kg < 35 kg

Meðferð með apixabani hjá börnum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára á að hefja eftir minnst 5 daga upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður skammtur af apixaban er byggður á þyngd sjúklings eins og sýnt er í töflu 1. Aðlaga skal skammtinn að þyngd eftir því sem meðferð vindur fram. Hjá sjúklingum sem vega ≥ 35 kg má gefa Eliquis 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag, en ekki meira en hámarksskammt á dag. Sjá leiðbeiningar um skammta í samantekt á eiginleikum Eliquis 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðra taflna.

Ekki er hægt að ráðleggja skammta fyrir þyngd sem er ekki í töflunni.

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar fyrir meðferð við bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum, eftir þyngd í kílógrömmum (kg) (eftir upphafssegavarnarmeðferð með lyfi til inndælingar)

Lyfjaform	Líkamsþyngd (kg)	Dagar 1-7		Dagur 8 og eftir það	
		Skammtaáætlun	Hámarks-skammtur á dag	Skammtaáætlun	Hámarks-skammtur á dag
Kyrni í hylkjum sem á að opna 0,15 mg	4 til < 5	0,6 mg tvisvar á dag	1,2 mg	0,3 mg tvisvar á dag	0,6 mg
Húðað kyrni í skammtapoka 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 til < 6	1 mg tvisvar á dag	2 mg	0,5 mg tvisvar á dag	1 mg
	6 til < 9	2 mg tvisvar á dag	4 mg	1 mg tvisvar á dag	2 mg
	9 til < 12	3 mg tvisvar á dag	6 mg	1,5 mg tvisvar á dag	3 mg
	12 til < 18	4 mg tvisvar á dag	8 mg	2 mg tvisvar á dag	4 mg
	18 til < 25	6 mg tvisvar á dag	12 mg	3 mg tvisvar á dag	6 mg
	25 til < 35	8 mg tvisvar á dag	16 mg	4 mg tvisvar á dag	8 mg
Filmhúðaðar töflur 2,5 mg og 5,0 mg	≥ 35	10 mg tvisvar á dag	20 mg	5 mg tvisvar á dag	10 mg

Samkvæmt meðferðarleiðbeiningum fyrir bláæðasegarek hjá börnum á lengd heildarmeðferðar að vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi af meðferð og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

Gleymdir skammtar

Morgunskammt sem gleymst hefur að taka á að taka um leið og tekið er eftir því og hann má taka um leið og kvöldskammtinn. Kvöldskammt sem gleymst hefur að taka má aðeins taka sama kvöld, sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta næsta morgun. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka venjulegan skammt tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Skipt um lyf

Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar yfir í Eliquis (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt (sjá kafla 4.5). Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis.

Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Eliquis

Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Eliquis á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Eliquis þegar INR-gildi (international normalised ratio) er orðið < 2.

Skipt úr Eliquis yfir í meðferð með K-vítamín hemli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun handa börnum

Þegar skipt er um meðferð úr Eliquis í K-vítamín hemli (VKA) á að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Eliquis og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Eliquis er tekinn. Halda á áfram að nota Eliquis og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið ≥ 2.

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir sjúklingar

Hjá fullorðnum sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi gilda eftirfarandi ráðleggingar:

- sem forvörn gegn bláðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláðum og lungnasegareki (VTET) er ekki þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).
- sem forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) sem hafa kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) og eru ≥ 80 ára eða með líkamsþyngd ≤ 60 kg, skal gefa minni skammt (sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Eliquis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur). Ef ekki eru aðrar forsendur fyrir skammtaminnkun (aldur, líkamsþyngd) er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.4 og 5.2):

- sem forvörn gegn bláðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláðum og lungnasegareki (VTET) skal nota apixaban með varúð;
- sem forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf), skulu sjúklingar fá minni skammtinn af apixabani, sem er 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2)

Börn

Byggt á upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá börnum (sjá kafla 5.2) er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá börnum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi

Eliquis er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B). Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð gildi lifrarensíma með alanín amínótransferasa (ALAT)/aspartat amínótransferasa (ASAT) > 2 föld eðlileg efri mörk) eða heildarbilirúbín $\geq 1,5$ föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun Eliquis hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Eliquis er hafin.

Líkamsþyngd

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Kyn

Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá nýburum eða við öðrum ábendingum (sjá einnig kafla 5.1). Þess vegna er Eliquis ekki ráðlagt til notkunar hjá nýburum eða hjá börnum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eliquis hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við ábendingunni forvörn gegn segareki. Fyrirliggjandi upplýsingum um forvörn gegn segareki er lýst í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja skammta.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Hver skammtapoki er einnota. Eliquis húðað kyrni á að blanda saman við vatn, þurrmjólkurblöndu, eplasafa eða eplamauk eins og lýst er í notkunarleiðbeiningunum. Fljótandi mixtúruna á að gefa innan 2 klst. Blönduna í eplamauki á að gefa tafarlaust. Að öðrum kosti, fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að kyngja, má gefa fljótandi mixtúruna með magaslöngu eða slöngu um nef.

Nánari leiðbeiningar um notkun lyfsins er að finna í notkunarleiðbeiningunum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk blæðing sem hefur klíniska þýðingu.
- Lifrarsjúkdómur sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíniska þýðingu (sjá kafla 5.2).
- Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila.
- Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran etexilat o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.2), ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Fylgjast þarf náð með sjúklingum sem taka apixaban með tilliti til vísbendinga um blæðingar, líkt og gert er varðandi önnur segavarnarlyf. Ráðlegt er að nota lyfið með varúð ef um aukna blæðingarhættu er að ræða. Hætta skal gjöf apixabans ef alvarleg blæðing kemur fram (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixabani, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixabani getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmun og við bráðaskurðaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Sérstakt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans er tiltækt handa fullorðnum. Hins vegar hafa öryggi og verkun þess ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikum andexanet alfa). Íhuga má blóðgjöf með ferskfrystu plasma, gjöf prótrombínflétuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Samt sem áður er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið apixaban.

Milliverkun við önnur lyf sem hefur áhrif á blóðstorknun

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun apixabans og blóðflöguhemjandi lyfja eykur blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eiga að fá samtímis meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlum (SNRI), eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þ.m.t. asetýlsalisýlsýru.

Ekki á að nota önnur lyf sem hamla samloðun blóðflagna samhliða apixabani eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með gáttatif og kvilla sem krefjast meðferðar með einu eða tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna ber að meta vandlega hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu áður en slík meðferð er veitt samhliða meðferð með apixabani.

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægri blæðingu hjá 12 börnum sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Sjúklingar með gervihjartalokur

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gervihjartalokur. Því er ekki mælt með notkun apixabans.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun, þ.m.t. apixaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og and-beta 2-glýkóprótein I mótefnum).

Skurðaðgerðir og önnur ífarandi inngrip

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 48 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir mikil eða miðlungi mikil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem ekki er hægt að útiloka líkur á klínískt mikilvægri blæðingu eða blæðingarhætta er óásættanleg.

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 24 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir lítil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem gera má ráð fyrir að blæðing, ef til hennar kemur, verði í lágmarki, valdi ekki hættu vegna staðsetningar sinnar eða auðvelt sé að hafa hemil á henni.

Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð eða ífarandi inngrípi ber að gæta viðeigandi varúðar og taka tillit til aukinnar blæðingarhættu. Meta ber blæðingarhættu í samhengi við nauðsyn inngrípsins.

Hefja á meðferð með apixabani eins fljótt og auðið er á ný eftir ífarandi inngríp eða skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og fullnægjandi stöðvun blæðinga hafi tekist (upplýsingar um rafvendingu eru í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem gangast undir brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs, er ekki þörf á að hætta gjöf apixabans (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Tímabundin stöðvun meðferðar

Hætta á segamyndun hjá sjúklingum eykst ef hætt er að nota segavarnarlyf, þ.m.t. apixaban, vegna virkrar blæðingar, valkvæðrar skurðaðgerðar eða annarra ífarandi inngrípa. Forðast ætti hlé á meðferð, en ef nauðsynlegt reynist að gera hlé á segavarnarmeðferð með apixabani af einhverjum ástæðum á að hefja hana á ný eins fljótt og kostur er.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga

Engar upplýsingar liggja fyrir um tímasetningu þegar mænu /utanbastsleggur er settur í eða fjarlægður hjá börnum sem nota apixaban. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun apixabans og íhuga notkun skammverkandi segavarnarlyfs til inndælingar.

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segarek eftir aðgerð, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lómunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi utanbastsleggur (indwelling epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Fjarlægja verður inniliggjandi utanbastslegg eða legg í mænugöngum að minnsta kosti 5 klst. áður en fyrsti skammtur af apixabani er gefinn. Líkurnar geta einnig aukist við áverka við utanbasts- eða mænustungur eða vegna endurtekinna stungna. Fylgjast verður reglulega með sjúklingum með tilliti til einkenna um skerta taugastarfsemi (t.d. dofi, eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu /utanbastsdeyfing eða stunga er gerð, skal lækni meta hugsanlegan ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf sem fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun.

Engin klínísk reynsla er af notkun apixabans með inniliggjandi legg í mænugöngum eða utanbasts. Ef þörf er á slíkri notkun ættu á grundvelli gagna um lyfjahvörf að líða 20-30 klst. (þ.e. 2 faldur helmingunartími) eftir síðasta skammt af apixabani þar til leggurinn er fjarlægður og sleppa ætti a.m.k. einum skammti áður en leggurinn er fjarlægður. Gefa má næsta skammt af apixabani a.m.k. 5 klst. eftir að leggurinn er fjarlægður. Eins og við á um öll ný segavarnarlyf er reynsla af notkun lyfsins við mænudeyfingu (neuraxial blockade) takmörkuð og sérstakrar varúðar er því þörf ef apixaban er notað samtímis mænudeyfingu.

Sjúklingar með lungnasegarek sem einnig eru með óstöðugt blóðflæði eða sjúklingar sem þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum

Ekki er mælt með notkun apixabans í stað ósundurgreinds (unfractionated) heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek, sem einnig eru með hvikult blóðaflræðilegt ástand eða þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi apixabans við slíkar klínískar aðstæður.

Sjúklingar með virkt krabbamein

Sjúklingar með virkt krabbamein geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum og blæðingum. Þegar apixaban er íhugað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum eða við lungnasegareki hjá

sjúklingum með krabbamein þarf að fara fram vandlegt mat á ávinningi samanborið við áhættu (sjá einnig kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Börn

Börn með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð og því eiga þau ekki að fá apixaban (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fullorðnir sjúklingar

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til aukinnar þéttni apixabans hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) sem getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp), sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) skal nota apixaban með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) ættu sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) og sjúklingar með kreatínín í sermi $\geq 1,5$ mg/dl (133 míkromól/l) sem eru ≥ 80 ára eða vega ≤ 60 kg að fá minni skammta af apixabani, 2,5 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixabans hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum getur lág líkamsþyngd (< 60 kg) aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrastarfsemi.

Apixaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist blóðstorkukvilla og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child Pugh A eða B) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím ALAT/ASAT > 2 föld eðlileg efri mörk eða heildar bilirúbín $\geq 1,5$ föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota apixaban með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrastarfsemi áður en meðferð með apixabani er hafin.

Milliverkanir við cytokróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glýkóprótein (P-gp) hemla

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með gjöf apixabans hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, svo sem azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir). Þessi lyf geta aukið útsetningu

fyrir apixabani tvöfalt (sjá kafla 4.5) eða meira ef viðbótarþættir sem auka útsetningu fyrir apixabani eru fyrir hendi (t.d. alvarlega skert nýrnastarfsemi).

Milliverkun við CYP3A4 og P-gp örva

Samtímis notkun apixabans með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur leitt til ~ 50% minni útsetningar fyrir apixabani. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með hjartatíf, kom fram minnkuð verkun og aukin hætta á blæðingu við samhliða notkun apixabans og sterkra örva, bæði CYP3A4 og P-gp, samanborið við notkun apixabans eins og sér.

Fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með bæði öflugum CYP3A4 og P-gp örva eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.5):

- við meðferð við bláæðasegareki (VTE) ætti ekki að nota apixaban þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (sjá kafla 4.5).

Aðgerð vegna mjaðmarbrots

Öryggi og verkun apixabans hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem gangast undir aðgerðir vegna mjaðmarbrots. Því er ekki mælt með apixabani hjá þessum sjúklingum.

Rannsóknaniðurstöður

Apixaban hefur áhrif á storkupróf [t.d. prótrombín tíma (PT), INR og virkjaðan tromboplastín tíma (aPTT)] eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru litlar og breytileiki þeirra var mikill (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar um hjálparefni

Eliquis inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri einingu af húðuðu kyrni, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum.

Upplýsingarnar um milliverkanir hér fyrir neðan eru fengnar hjá fullorðnum og hafa skal í huga varnaðarorð í kafla 4.4 þegar um er að ræða börn.

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf apixabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring), sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, leiddi til tvöfaldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

Notkun apixabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, eins og azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir) (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem ekki eru öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P gp (t.d. amíodarón, klaritrómýcín, diltíazem, flúcónazól, naproxen, kínidín, verapamíl) geti aukið plasmabéttni apixabans lítilsháttar. Ekki er þörf á að aðlaga skammta apixabans þegar lyfið er gefið samtímis lyfjum sem eru ekki öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp. Diltiazem (360 mg einu sinni á sólarhring) sem talinn er meðalöflugur CYP3A4 hemill og veikur P-gp hemill, leiddi t.d. til 1,4 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á C_{max} fyrir apixaban. Naproxen (500 mg stakur skammtur) sem hamlar P-gp en ekki CYP3A4, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban. Klaritrómýcín (500 mg tvisvar á dag) sem hamlar P-gp og er öflugur CYP3A4 hemill, leiddi til 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} fyrir apixaban.

CYP3A4 og P-gp örvar

Samtímis gjöf apixabans með rifampicini, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi, leiddi til u.þ.b. 54% lækkunar á meðalgildum AUC og 42% lækkunar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samtímis notkun apixabans með öðrum öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur einnig leitt til minnkaðrar þéttni apixabans í plasma. Ekki þarf að gera breytingar á skammtastærðum apixabans við samhliða meðferð með slíkum lyfjum, en fyrir sjúklinga sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum skal nota apixaban með varúð sem forvörn gegn bláæðasegareki hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti, sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki.

Ekki er mælt með notkun apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinu öðru segavarnarlyfi nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða ef ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.3).

Eftir samtímis gjöf enoxaparíns (40 mg stakur skammtur) og apixabans (5 mg stakur skammtur) komu samanlögð áhrif á virkni gegn storkupætti Xa fram.

Milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa og lyfhrifa voru ekki augljósar þegar apixaban var gefið samtímis asetýlsalisýlsýru 325 mg einu sinni á sólarhring.

Þegar apixaban var gefið samtímis clopidogreli (75 mg einu sinni á sólarhring) eða í samsetningunni clopidogrel 75 mg og asetýlsalisýlsýra 162 mg einu sinni á sólarhring, eða með prasugreli (60 mg og svo 10 mg einu sinni á sólarhring) í I. stigs rannsóknum kom ekki fram umtalsverð aukning á blæðingartíma á hefðbundnum prófunum á blæðingartíma, eða frekari hömlun á samloðun blóðflagna samanborið við gjöf blóðflöguhemjandi lyfja án apixabans. Aukning á storkuprófum (PT, INR og aPTT) var í samræmi við áhrif apixabans eins sér.

Naproxen (500 mg), sem er P-gp hemill, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildum AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildum C_{max} fyrir apixaban. Samsvarandi aukning á storkuprófum sást fyrir apixaban. Engar breytingar sást á áhrifum naproxens á arachidonic sýru örvaða samloðun blóðflagna og engin lenging á blæðingartíma sem hafði klíniska þýðingu, eftir samtímis gjöf apixabans og naproxens.

Þrátt fyrir þessar niðurstöður getur lyfhrifasvörun verið greinilegri hjá sumum einstaklingum þegar blóðflöguhemjandi lyf eru gefin ásamt apixabani. Gæta skal varúðar við notkun apixabans þegar lyfið er notað samtímis sértækum serótónín endurupptökuhemlum/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum, bólgueyðandi gigtarlyfjum, asetýlsalisýlsýru og/eða P2Y₁₂ hemlum þar sem slík lyf auka yfirleitt blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun samtímis öðrum lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (eins og GPIIb/IIIa viðtakahemlum, dipyridamoli, dextrani eða sulfinpyrazoni) eða segaleysandi efnum. Þar sem slík lyf auka blæðingarhættu er notkun þeirra samtímis apixabani ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn CV185325 var ekki greint frá klínískt mikilvægum blæðingatilvikum hjá börnunum 12 sem fengu samhliða meðferð með apixabani og asetýlsalisýlsýru ≤ 165 mg á dag.

Samtímis meðferð með öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa sáust þegar apixaban var gefið samtímis atenololi eða famotidini. Samtímis gjöf apixabans 10 mg með atenololi 100 mg hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apixabans. Eftir gjöf lyfjanna tveggja samtímis, voru meðalgildi AUC 15% lægri og meðalgildi C_{max} 18% lægri fyrir apixaban en þegar það var gefið eitt sér. Gjöf apixabans 10 mg með famotidini 40 mg hafði engin áhrif á AUC eða C_{max} fyrir apixaban.

Áhrif apixabans á önnur lyf

Apixaban rannsóknir *in vitro* sýndu engin hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eða CYP3A4 (IC₅₀ > 45 μ M) og væg hamlandi áhrif á virkni CYP2C19 (IC₅₀ > 20 μ M) í þéttni sem er marktækt meiri en hámarksplasmaþéttni sem sést hefur hjá sjúklingum. Apixaban örvaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 við þéttni allt að 20 μ M. Því er ekki gert ráð fyrir að apixaban breyti úthreinsun umbrotsefna lyfja sem eru gefin samtímis og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Apixaban hamlar ekki marktækt P-gp.

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði apixaban ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf digoxins, naproxens eða atenolols, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Digoxin

Samtímis gjöf apixabans (20 mg einu sinni á sólarhring) og digoxins (0,25 mg einu sinni á sólarhring), sem er hvarfefni P-gp, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir digoxin. Þess vegna hamlar apixaban ekki P-gp miðluðum hvarfefnaflutningi.

Naproxen

Samtímis gjöf stakra skammta af apixabani (10 mg) og naproxeni (500 mg), sem er algengt bólgueyðandi gigtarlyf, hafði engin áhrif á AUC og C_{max} fyrir naproxen.

Atenolol

Samtímis gjöf staks skammts af apixabani (10 mg) og atenolols (100 mg), sem er algengur beta-blokki, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atenolols.

Lyfjakol

Gjöf lyfjakola dregur úr útsetningu fyrir apixabani (sjá kafla 4.9).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum. Upplýsingarnar um milliverkanir hér fyrir ofan eru fengnar hjá fullorðnum og hafa skal í huga varnaðarorð í kafla 4.4 þegar um börn er að ræða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun apixabans á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun apixabans á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort apixaban eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að apixaban skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva/gera hlé á apixaban meðferð með tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Í rannsóknum á dýrum sem fengu apixaban komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eliquis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Fullorðnir

Apixaban hefur verið rannsakað í meira en sjö III. stigs klínískum rannsóknum hjá fleiri en 21.000 sjúklingum: yfir 5.000 sjúklingum í rannsóknum á forvörnum gegn bláæðasegareki (VTEp), yfir 11.000 sjúklingum í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og yfir 4.000 sjúklingum í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTET), þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 20 dagar, 1,7 ár eða 221 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1).

Algengar aukaverkanir voru blæðingar, mar, blóðnasir og margúll (sjá sambærilegar aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Í rannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki komu aukaverkanir fram hjá alls 11% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 2,5 mg af apixabani tvisvar á sólarhring. Heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani var 10% í rannsóknum þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin.

Í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixabani 24,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín og 9,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við asetýlsalisýlsýru. Í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín var tíðni meiriháttar blæðinga í meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. blæðing í efri hluta meltingarvegjar, neðri hluta meltingarvegjar og endaparmi) hjá þeim sem fengu apixaban 0,76% á ári. Tíðni meiriháttar blæðinga í auga samkvæmt ISTH hjá þeim sem fengu apixaban var 0,18% á ári.

Í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTET) var heildartíðni aukaverkana af apixabani sem tengdust blæðingum 15,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin/warfarín og 13,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) hjá fullorðnum fyrir VTEp, NVAF og VTET og hjá börnum á aldrinum frá 28 daga til < 18 ára fyrir meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (VTET) og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki (VTE).

Tíðni aukaverkana hjá börnum sem koma fram í töflu 2 er fengin úr rannsókn CV185325, þar sem þau fengu apixaban til meðferðar gegn bláæðasegareki og sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki.

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Blóð og eitlar</i>				
Blóðleysi	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>				
Ofnæmi, ofnæmisbjúgur og bráðafnæmi	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar [‡]
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar*	Algengar
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>				
Heilablæðing [†]	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Augu</i>				
Blæðing í augum (þ.m.t. tárublæðing)	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Æðar</i>				
Blæðing, margúll	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur (m.a. lágþrýstingur í tengslum við aðgerð)	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing í kviðarholi	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
Blóðnasir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
Blæðing frá öndunarvegi	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blæðandi gyllinæð	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blæðing úr munni	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Blóðhægðir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing úr endaparmi, tannholdsblæðing	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Algengar
Aftanskinublæðing (retroperitoneal haemorrhage)	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Lifur og gall</i>				
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Hækkun á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>				
Húðútbrot	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hárlos	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Regnbogaroði	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>				
Blæðing í vöðva	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Nýru og þvagfæri</i>				
Blóðmiga	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar	Algengar
Nýrnakvilli tengdur segavarnarmedferð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn bláðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) hjá fullorðnum	Meðferð við VTE og forvörn gegn endurteknu VTE hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
Óeðlileg blæðing frá leggöngum, blæðing frá þvagfærum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar [§]
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
Blæðing á notkunarstað	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				
Leynd blæðing	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>				
Mar	Algengar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing eftir aðgerðir (m.a. margúll eftir aðgerðir, blæðing úr sárum, blæðing úr æð frá stungustað og blæðing frá holleggssvæði) vætl úr sári, blæðing frá skurðstað (m.a. margúll á skurðstað), blæðing í aðgerð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá áverkum	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

* Það voru engin tilvik um útbreiddan kláða í CV185057 (langtímaforvörn gegn bláðasegareki)

† Hugtakið „heilablæðing“ nær yfir allar blæðingar í höfuðkúpu eða mænu (t.d. blæðingarslag eða blæðingar í gráhyði, hnykli, heilahólfum eða innanbasts).

‡ Felur í sér bráðafnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi og ofnæmi.

§ Felur í sér miklar tíðablæðingar, millitíðablæðingar og blæðingu frá leggöngum.

Notkun apixabans getur tengst aukinni hættu á leyndum eða sýnilegum blæðingum frá vefjum eða líffærum sem geta valdið blóðleysi í kjölfar blæðingar. Teikn, einkenni og alvarleiki eru mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingarinnar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Öryggi apixabans var rannsakað í einni I. stigs og þremur II./III. stigs klínískum rannsóknum hjá 970 sjúklingum. Af þeim fengu 568 einn eða fleiri skammta af apixabani, þar sem meðal

heildarútsetning var ýmist 1, 24, 331 og 80 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1). Sjúklingarnir fengu apixaban skammta sem voru aðlagðir að þyngd og í lyfjaformi sem hentaði aldri þeirra.

Á heildina litið var öryggissnið apixabans hjá börnum á aldrinum 28 daga til < 18 ára svipað og hjá fullorðnum og var almennt sambærilegt hjá mismunandi aldurshópum barna.

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar hjá börnum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing frá leggöngum (sjá upplýsingar um aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Hjá börnum var oftast greint frá blóðnös (mjög algengar), óeðlilegri blæðingu frá leggöngum (mjög algengar), ofnæmi og bráðafnæmi (algengar), kláða (algengar), lágþrýstingi (algengar), blóðhægðum (algengar), hækkun á aspartat aminótransferasa (algengar), hárlosi (algengar) og blæðingu eftir aðgerðir (algengar) samanborið við hjá fullorðnum sem fengu meðferð með apixabani, en í sama tíðniflokki og hjá börnum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð; eina undantekningin var óeðlileg blæðing frá leggöngum sem var tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í öllum tilvikum nema einu voru hækkar transamínasa í lifur tilkynntar hjá börnum sem fengu samtímis krabbameinslyfjameðferð við undirliggjandi illkynja sjúkdómi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun apixabans getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Ef blæðing á sér stað skal hætta meðferð og rannsaka orsök hennar. Íhuga skal viðeigandi meðferð, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð, blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf efnis sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa (sjá kafla 4.4).

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli apixaban engum klínískt mikilvægum aukaverkunum þegar það var gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum til inntöku í skömmtum allt að 50 mg á sólarhring í 3 til 7 sólarhringa (25 mg tvisvar á sólarhring í 7 sólarhringa eða 50 mg einu sinni á dag í 3 sólarhringa).

Virk lyfjakol drógu úr meðalgildi AUC fyrir apixaban um 50% ef þau voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku og um 27% ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku 20 mg skammts af apixabani hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, en höfðu ekki áhrif á C_{max} . Meðalhelmingunartími apixabans styttesti úr 13,4 klukkustundum ef apixaban var gefið eitt sér í 5,3 klukkustundir ef virk lyfjakol voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku apixabans og 4,9 klukkustundir ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku. Því kann gjöf virkra lyfjakola að gagnast við meðferð vegna ofskömmtnunar apixabans eða inntöku lyfsins fyrir slysi.

Blóðskilun minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani til inntöku. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að meðhöndla ofskömmtnun á apixabani.

Við aðstæður þar sem þörf er á viðsnúningi á segavörn vegna lífshættulegrar eða stjórnlausrar blæðingar, er fánlegt efni (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla gegn storkupætti Xa hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa. Viðsnúningur á lyfhrifum apixabans, eins og sést á breytingum á greiningu trombínmyndunar, var augljós við lok innrennslis og náði grunnigildi innan 4 klst. eftir upphaf 30 mínútna 4-þátta PCC innrennslis hjá heilbrigðum einstaklingum. Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá einstaklingum sem hafa fengið apixaban. Engin reynsla er enn sem komið er af notkun raðbrigðastorkupáttar VIIa hjá einstaklingum

sem fá apixaban. Íhuga má endurtekna gjöf raðbrigðastorkupáttar VIIa og stilla skammta með hliðsjón af því hvernig gengur að draga úr blæðingunni.

Notkun sérstaks efnis (andexanet alfa) sem snýr við virkni og hamlar lyfhrifum apixabans hefur ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikum andexanet alfa). Einnig má íhuga blóðgjöf með ferskfrystu plasma eða gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa.

Íhuga skal, ef hægt er, að leita ráðgjafar frá sérfræðingi í blóðstorknun, ef upp kemur mikil blæðing.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC-flokkur: B01AF02

Verkunarháttur

Apixaban er ætlað til inntöku og er öflugur, afturkræfur, beinn og mjög sértækur hemill á virkniset storkupáttar Xa. Ekki er þörf á antitrombín III til að ná fram segavarnarvirkni. Apixaban hamlar óbundnum og blóðkekkjabundnum storkupætti Xa og prótrombínasavirkni. Apixaban hefur engin bein áhrif á samloðun blóðflagna en hamlar óbeint samloðun blóðflagna af völdum trombíns. Með því að hamla storkupætti Xa kemur apixaban í veg fyrir myndun trombíns og segamyndun. Forklínískar rannsóknir með apixabani hjá dýrum hafa sýnt segavarnandi verkun sem kom í veg fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum, í skömmum sem viðhalda storkukerfi blóðs.

Lyfhrif

Lyfhrif apixabans endurspeglast af verkunarhættinum (FXa hömlun). Vegna hömlunar FXa lengir apixaban storkunartíma á storkuprófum t.d. prótrombín tíma (PT), INR (International Normalized Ratio) og aPTT (activated partial thromboplastin time). Hjá fullorðnum eru breytingar sem koma fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta litlar og breytileiki getur verið mikill. Ekki er mælt með þeim til að meta lyfhrif apixabans. Í greiningu á trombínmyndun, dró apixaban úr eigin getu trombíns (endogenous thrombin potential), sem er mælikvarði á trombínmyndun í plasma hjá mönnum.

Apixaban sýnir einnig virkni gegn storkupætti Xa sem sést greinilega með minnkun á ensímvirkni storkupáttar Xa í and-Xa prófum (multiple commercial anti-Factor Xa kits) en niðurstöður eru breytilegar á milli prófa. Niðurstöður úr rannsóknum á apixabani hjá börnum benda til þess að línulegt samband milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa sé í samræmi við sambandið sem hefur verið skráð hjá fullorðnum. Það styður skráðan verkunarhátt apixabans sem sértækur hemill á storkupátt Xa. Niðurstöður fyrir virkni gegn storkupætti Xa sem koma fram hér að neðan voru fengnar úr STA® Liquid Anti-Xa apixaban greiningu.

Á þyngdarbilinu 9 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185155 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) virkni gegn storkupætti Xa (AXA) min á bilinu 27,1 (22,2) ng/ml og AXA max 71,9 (17,3) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 30,3 (22) ng/ml og C_{maxss} sem er 80,8 (16,8) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu AXA bili við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 2,5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185362 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA min á bilinu 67,1 (30,2) ng/ml og AXA max 213 (41,7) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) C_{minss} sem er 71,3 (61,3) ng/ml og C_{maxss} sem er 230 (39,5) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Á þyngdarbilinu 6 til ≥ 35 kg í rannsókn CV185325 var margfeldismeðaltal (%frávikshlutfall) AXA min á bilinu 47,1 (57,2) ng/ml og AXA max 146 (40,2) ng/ml sem samsvarar margfeldismeðaltali (%frávikshlutfall) $C_{\min ss}$ sem er 50 (54,5) ng/ml og $C_{\max ss}$ sem er 144 (36,9) ng/ml. Útsetningin sem fékkst á þessu bili fyrir AXA við skammtaáætlun ætlaða börnum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag.

Áætluð útsetning við jafnvægi og virkni gegn storkupætti Xa í rannsóknunum á börnum benda til þess að sveiflan á milli hástyrks og lágstyrks apixabans og virkni gegn storkupætti Xa við jafnvægi sé u.þ.b. 3-föld (min, max: 2,65-3,22) hjá heildarþýðinu.

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixabani, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixabani getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtnun og við bráðaskurðaðgerðir.

Verkun og öryggi

Meðferð við bláæðasegareki (VTE) og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hjá börnum frá 28 daga aldri til < 18 ára

Rannsókn CV185325 var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn, með virkum samanburði, á apixabani til meðferðar við bláæðasegareki hjá börnum. Í þessari lýsandi rannsókn á verkun og öryggi tóku þátt 217 börn sem þurftu á segavarnarmeðferð að halda vegna bláæðasegareks og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknu bláæðasegareki; 137 sjúklingar í aldurshópi 1 (12 til < 18 ára), 44 sjúklingar í aldurshópi 2 (2 til < 12 ára), 32 sjúklingar í aldurshópi 3 (28 daga til < 2 ára) og 4 sjúklingar í aldurshópi 4 (frá fæðingu til < 28 daga). Fyrsta tilfelli bláæðasegareks (index VTE) var staðfest með myndgreiningu og óháðum úrskurði. Fyrir slembiröðun fengu sjúklingar hefðbundna segavarnarmeðferð í allt að 14 daga (meðal meðferðarlengd (staðalfrávik) hefðbundinnar segavarnarmeðferðar áður en meðferð með rannsóknarlyfinu hófst var 4,8 (2,5) dagar og 92,3% sjúklinga hófu meðferðina eftir ≤ 7 daga). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá lyfjaform apixabans sem hentaði aldri (skammtar aðlagðir miðað við þyngd) sem jafngildir hleðsluskammti sem var 10 mg tvisvar á dag í 7 daga fylgt eftir með 5 mg tvisvar á dag hjá fullorðnum) eða hefðbundna meðferð. Hjá sjúklingum 2 til < 18 ára fólst hefðbundin meðferð í léttu (low molecular weight (LMWH)) heparíni, ósundurgreindu (unfractionated (UFH)) heparíni eða K-vítamín hemli (VKA). Hjá sjúklingum 28 daga til < 2 ára er hefðbundin meðferð takmörkuð við heparín (létt eða ósundurgreint). Aðalmeðferðarfasinn stóð yfir í 42 til 84 daga hjá sjúklingum sem voru < 2 ára og 84 daga hjá sjúklingum > 2 ára. Sjúklingar á aldrinum 28 daga til < 18 ára sem fengu apixaban samkvæmt slembivali gátu haldið áfram meðferð með apixabani í 6 til 12 vikur til viðbótar í framhaldsfasanum.

Aðalendapunktur var samsetning allra tilfella sem voru staðfest með myndgreiningu og úrskurðuð vera endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna og dauðsföll sem tengdust bláæðasegareki. Í hvorugum hópnum lést sjúklingur í tengslum við bláæðasegarek. Samtals voru 4 (2,8%) sjúklingar í apixaban hópnum og 2 (2,8%) sjúklingar í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með a.m.k. 1 tilfelli sem var úrskurðað endurtekið bláæðasegarek með eða án einkenna.

Miðgildi lengdar útsetningar hjá 143 sjúklingum sem fengu meðferð í apixaban hópnum var 84,0 dagar. Útsetning stóð lengur yfir en í 84 daga hjá 67 (46,9%) sjúklingum. Aðalendapunktur með tilliti til öryggis var samsettur af meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvægri blæðingu sem ekki var meiriháttar og kom fyrir hjá 2 (1,4%) sjúklingum sem fengu apixaban og 1 (1,4%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Í öllum tilvikum var um að ræða mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar. Greint var frá minniháttar blæðingum hjá 51 (35,7%) sjúklingi í apixaban hópnum og 21 (29,6%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem hlutfallsleg áhætta var 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Meiriháttar blæðing var skilgreind sem blæðing sem uppfyllir eitt eða fleiri eftirfarandi skilyrði:

(i) banvæn blæðing; (ii) klínískt sýnileg blæðing með minnkun á blóðrauða um a.m.k. 20 g/l (2 g/dl) á 24 klst. tímabili; (iii) blæðing sem er aftan skinu, í lungum, innan höfuðkúpu eða tengd miðtaugakerfi á annan hátt; og (iv) blæðing sem krefst inngríps á skurðstofu (þ.m.t. geislafræðileg inngríp).

Klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar var skilgreind sem annað eða bæði af eftirfarandi atriðum: (i) sýnileg blæðing sem krefst notkunar blóðafurða og sem er ekki bein afleiðing af undirliggjandi sjúkdómi sjúklingsins; (ii) blæðing sem stöðva þarf með lyfjagjöf eða aðgerð sem ekki er gerð á skurðstofu.

Minniháttar blæðing var skilgreind sem öll sýnileg eða bersýnileg merki um blæðingu sem ekki uppfyllir ofangreind skilyrði um annað hvort meiriháttar blæðingu eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki er meiriháttar. Tíðablæðing var flokkuð sem minniháttar blæðing frekar en klínískt mikilvæg blæðing sem ekki er meiriháttar.

Hjá 53 sjúklingum í framhaldsfasanum sem fengu meðferð með apixabani var hvorki greint frá dauðsfalli sem tengdist endurteknu bláæðasegareki með eða án einkenna né dauðsfalli sem tengdist bláæðasegareki. Enginn sjúklingur í framhaldsfasanum fékk blæðingu sem metin var sem meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar. Átta (8/53; 15,1%) sjúklingar í framhaldsfasanum fengu minniháttar blæðingar.

Það voru 3 dauðsföll hjá apixaban hópnum og 1 dauðsfall hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, ekkert þeirra var talið tengjast meðferðinni að mati rannsakanda. Ekkert þessara dauðsfalla var vegna bláæðasegareks eða blæðingartilviks samkvæmt úrskurði óháðrar úrskurðarnefndar.

Öryggisgagnagrunnur fyrir apixaban hjá börnum byggist á rannsókn CV185325 við meðferð á bláæðasegareki og forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki, auk PREVAPIX-ALL rannsóknarinnar og SAXOPHONE rannsóknarinnar á forvörn gegn bláæðasegareki og stakskammtarannsóknarinnar CV185118. Hann tekur til 970 barna, þar af fengu 568 apixaban.

Ábendingin forvörn gegn bláæðasegareki er ekki samþykkt fyrir börn.

Forvörn gegn bláæðasegareki hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein (ALL, LL)

Í PREVAPIX-ALL rannsókninni var samtals 512 sjúklingum á aldrinum ≥ 1 til < 18 ára með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein, sem gengust undir krabbameinslyfjameðferð meðal annars með aspargínasa gegnum miðlægan bláæðalegg (indwelling central venous access device), slembiraðað 1:1 til að fá opna forvarnarmeðferð við segareki með apixabani eða hefðbundna meðferð (án altæks segavarnarlyfs). Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamspyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 2,5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 3). Apixaban var gefið sem 2,5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 25 dagar.

Tafla 3: Apixaban skammtar í PREVAPIX-ALL rannsókninni

Líkamspyngd	Skammtaáætlun
6 til < 10,5 kg	0,5 mg tvisvar á dag
10,5 til < 18 kg	1 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	1,5 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	2 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	2,5 mg tvisvar á dag

Aðalendapunktur verkunar var samsetning staðfestar segamyndunar í djúplægum bláæðum með einkennum og án einkenna sem ekki leiddi til dauða, lungnasegareks, stökkstorku í bláæðum í heila og dauðsfalla sem tengdust bláæðasegareki. Tíðni aðalendapunkts verkunar var 31 (12,1%) hjá apixaban hópnum samanborið við 45 (17,6%) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Hlutfallsleg minnkun áhættu náði ekki marktækum mun.

Öryggisendapunktur voru staðfestir samkvæmt viðmiðum ISTH. Aðalöryggisendapunkturinn, meiriháttar blæðing, kom fram hjá 0,8% sjúklinga í hvorum meðferðarhópnum. Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 11 sjúklingum (4,3%) í apixaban hópnum og 3 sjúklingum (1,2%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Algengustu tilvik klínískt mikilvægra blæðinga sem ekki voru meiriháttar sem áttu þátt í meðferðarmuninum voru vægar til í meðallagi miklar blóðnasir. Minniháttar blæðingartilvik komu fram hjá 37 sjúklingum í apixaban hópnum (14,5%) og 20 sjúklingum (7,8%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Forvörn gegn segareki hjá börnum með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm

SAXOPHONE rannsóknin var opin, fjölsetra samanburðarrannsókn með 2:1 slembivali hjá sjúklingum á aldrinum 28 daga til < 18 ára með meðfæddan eða áunninn hjartasjúkdóm sem þurftu meðferð með segavarnarlyfi. Sjúklingar fengu annað hvort apixaban eða hefðbundna forvörn gegn segamyndun með K-vítamín hemli eða léttu (low molecular weight) heparíni. Apixaban var gefið í skammtaáætlun með föstum stighækkandi skömmtum miðað við líkamsþyngd sem var ætlað að skila sambærilegri útsetningu og þeirri sem hefur sést hjá fullorðnum sem fengu 5 mg tvisvar á dag (sjá töflu 4). Apixaban var gefið sem 5 mg tafla, 0,5 mg tafla eða 0,4 mg/ml mixtúra. Miðgildistími útsetningar hjá apixaban hópnum var 331 dagur.

Tafla 4: Apixaban skammtar í SAXOPHONE rannsókninni

Líkamsþyngd	Skammtaáætlun
6 til < 9 kg	1 mg tvisvar á dag
9 til < 12 kg	1,5 mg tvisvar á dag
12 til < 18 kg	2 mg tvisvar á dag
18 til < 25 kg	3 mg tvisvar á dag
25 til < 35 kg	4 mg tvisvar á dag
≥ 35 kg	5 mg tvisvar á dag

Aðalöryggisendapunkturinn, samsetning staðfesta viðmiða samkvæmt ISTH fyrir meiriháttar blæðingu og klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar, kom fram hjá 1 (0,8%) af 126 sjúklingum í apixaban hópnum og 3 (4,8%) af 62 sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Tíðni aukaöryggisendapunkta fyrir staðfesta meiriháttar blæðingu, klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar og allar blæðingar var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum. Tilkynnt var um aukaöryggisendapunktinn, að notkun lyfsins væri hætt vegna aukaverkana, óþols eða blæðinga, hjá 7 (5,6%) einstaklingum í apixaban hópnum og 1 (1,6%) einstaklingi í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í hvorugum meðferðarhópnum fékk nokkur sjúklingur segarek. Í hvorugum meðferðarhópnum urðu dauðsföll.

Rannsókninni var með framsýnum hætti ætlað að vera lýsandi fyrir verkun og öryggi vegna lágrar tíðni segareks og blæðingartilvika sem búist var við hjá þessu þýði. Vegna þess hve tíðni segareks var lág í þessari rannsókn var ekki unnt að meta öryggi og ávinning með vissu.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á meðferð við segareki í bláæðum með Eliquis hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Apixaban frásogast hratt og nær hámarkspéttni ($C_{\max}$) hjá börnum u.þ.b. 2 klukkustundum eftir gjöf eins skammts.

Hjá fullorðnum er nýting apixabans u.þ.b. 50% eftir skammta allt að 10 mg. Apixaban frásogast hratt og nær hámarkspéttni ($C_{\max}$) 3 til 4 klst. eftir töfluinntöku. Samtímis fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né $C_{\max}$ eftir 10 mg skammt. Apixaban má taka með eða án matar.

Lyfjahlvörf apixabans eru línuleg og útsetning eykst í réttu hlutfalli við skammta til inntöku, allt að 10 mg. Við skammta ≥ 25 mg takmarkast frásög apixabans af uppleysingu þess og aðgengi þess minnkar. Mæligildi fyrir útsetningu fyrir apixabani sýna lítinn til miðlungsmikinn breytileika eða $\sim 20\%$ frávikshlutfall (coefficient of variation, CV) hjá sama einstaklingi og $\sim 30\%$ frávikshlutfall milli einstaklinga.

Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur sem leystar voru upp í 30 ml af vatni, var útsetningin sambærileg við útsetningu eftir gjöf á 2 heilum 5 mg töflur til inntöku. Eftir inntöku á 10 mg af apixabani sem 2 muldar 5 mg töflur með 30 g af eplamauki, var $C_{\max}$ og AUC 21% og 16% lægra, samanborið við gjöf á 2 heilum 5 mg töflum. Minnkun á útsetningu er ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Eftir gjöf á muldri 5 mg apixaban töflu sem leyst var upp í 60 ml af 5% glúkósalausn og gefið í gegnum magaslöngu, var útsetningin sambærileg við útsetningu sem fram kom í öðrum klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu skammt með stakri 5 mg apixaban töflu til inntöku.

Í ljósi hinna fyrirsjáanlegu, skammtaháðu, lyfjahlvarfafræðilegu einkenna apixabans, gilda niðurstöður úr gerðum rannsóknum á aðgengi fyrir minni apixaban skammta.

Dreifing

Hjá fullorðnum er próteinbinding í plasma u.þ.b. 87%. Dreifingarrúmmál (V_{ss}) er u.þ.b. 21 lítri.

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um próteinbindingu í plasma hjá börnum.

Umbrot og brotthvarf

Brotthvarfsleiðir apixabans eru margar. Af gefnum apixaban skammti hjá fullorðnum endurheimtist u.þ.b. 25% sem umbrotsefni, meirihlutinn í hægðum. Hjá fullorðnum var útskilnaður apixabans um nýru u.þ.b. 27% af heildarúthreinsun. Að auki kom fram útskilnaður með galli í klínískum rannsóknum og beinn útskilnaður frá þörmum í rannsóknum sem ekki voru klínískar.

Hjá fullorðnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,3 l/klst. og helmingunartími u.þ.b. 12 klst. Hjá börnum er heildarúthreinsun apixabans um 3,0 l/klst.

Helstu leiðir umbrota eru o-metýlsvipting og hýdroxýltenging við 3-oxopiperidinýl hlutann. Apixaban umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 með litlu framlagi frá CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Óbreytt apixaban er mikilvægasta lyfjatengda efnið í plasma hjá mönnum með engin virk umbrotsefni í blóði til staðar. Apixaban er hvarfefni flutningspróteinanna P-gp (P-glýkópróteins) og BCRP (breast cancer resistance protein).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá börnum ≥ 2 ára er alvarlega skert nýrnastarfsemi skilgreind samkvæmt áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR) minni en 30 ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs. Í rannsókn CV185325 hjá sjúklingum yngri en 2 ára eru greinimörk alvarlega skertrar nýrnastarfsemi eftir kyni og aldri tekin saman í töflu 5

hér á eftir; þar sem hver greinimörk samsvara $eGFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ líkamsyfirborðs hjá sjúklingum ≥ 2 ára.

Tafla 5: eGFR hæfisgreinimörk í rannsókn CV185325

Aldur (kyn)	GFR viðmiðunarbíl (ml/mín./1,73 m ²)	Hæfisgreinimörk fyrir eGFR*
1 vikna (drengir og stúlkur)	41 ± 15	≥ 8
2–8 vikna (drengir og stúlkur)	66 ± 25	≥ 12
> 8 vikna til < 2 ára (drengir og stúlkur)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ára (drengir og stúlkur)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ára (drengir)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ára (stúlkur)	126 ± 22	≥ 30

*Hæfisgreinimörk fyrir þáttöku í rannsókn CV185325 þar sem áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) var reiknaður út samkvæmt uppfærðri klínískri jöfnu Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Þessi greinimörk samkvæmt rannsóknaráætlun samsvara því eGFR-gildi sem skilgreindi væntanlegan sjúkling með „ófullnægjandi nýrnastarfsemi“ ef hann var undir því sem útilokaði þáttöku viðkomandi sjúklings í rannsókn CV185325. Hver greinimörk voru skilgreind sem $eGFR < 30\%$ af einu staðalfráviki undir GFR viðmiðunarbíl fyrir aldur og kyn. Greinimörk hjá sjúklingum < 2 ára samsvara $eGFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ sem er hefðbundin skilgreining á alvarlega skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum > 2 ára.

Börn með gaukulsíunarhraða $\leq 55 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ tóku ekki þátt í rannsókn CV185325, jafnvel þótt þau sem voru með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 30$ til $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ líkamsyfirborðs) væru hæf til þáttöku. Samkvæmt upplýsingum hjá fullorðnum og takmörkuðum upplýsingum hjá öllum börnum sem hafa fengið meðferð með apixabani er ekki þörf á að aðlagja skammta hjá börnum með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Apixaban er ekki ráðlagt hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá fullorðnum hafði skert nýrnastarfsemi engin áhrif á hámarksþéttni apixabans. Aukning varð á útsetningu fyrir apixabani sem samsvarar skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínínúthreinsun. Hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51–80 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30–50 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) var plasmabéttni apixabans (AUC) 16%, 29% og 44% aukin, talið í réttari röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega kreatínínúthreinsun. Skert nýrnastarfsemi hafði engin augljós áhrif á sambandið á milli þéttni apixabans í plasma og virkni gegn storkubætti Xa.

Hjá fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD, end-stage renal disease) jókst AUC fyrir apixaban um 36% þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani strax eftir blóðskilun, samanborið við niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun sem hófst tveimur klukkustundum eftir gjöf á stökum 5 mg skammti af apixabani minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá þessum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, en það samsvarar úthreinsun um 18 ml/mín. á apixabani með skilun. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að ráða bót á ofskömmtun á apixabani.

Skert lifrarstarfsemi

Apixaban hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta lifrarstarfsemi.

Í rannsókn hjá fullorðnum þar sem 8 einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi, Child Pugh A skor 5 (n = 6) eða 6 (n = 2) og 8 einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi, Child Pugh B skor 7 (n = 6) eða 8 (n = 2), voru bornir saman við 16 heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarrhópi, urðu engar breytingar eftir 5 mg stakan skammt á lyfjahvörfum og lyfhrifum apixabans hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Breytingar á virkni gegn storkubætti Xa og breytingar á INR voru sambærilegar milli einstaklinga með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga.

Kyn

Kynjamunur á lyfjahvörfum var ekki rannsakaður hjá börnum.

Hjá fullorðnum var útsetning fyrir apixabani u.þ.b. 18% hærri hjá konum en körlum.

Þjóðerni og kynþáttur

Munur á lyfjahvörfum með tilliti til þjóðaruppruna eða kynþáttar var ekki rannsakaður hjá börnum.

Líkamsþyngd

Notkun apixabans hjá börnum er byggð á skammtaáætlun með föstum skammti sem var stighækkandi miðað við líkamsþyngd.

Hjá fullorðnum kom í ljós að, samanborið við útsetningu fyrir apixabani hjá einstaklingum með líkamsþyngd á bilinu 65 til 85 kg, tengdist líkamsþyngd > 120 kg u.þ.b. 30% minni útsetningu og líkamsþyngd < 50 kg u.þ.b. 30% meiri útsetningu.

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Hjá fullorðnum hefur lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið milli plasmabéttni apixabans og nokkurra endapunkta varðandi lyfhrif (virkni gegn storkuþætti Xa, INR, PT, aPTT) verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (0,5 – 50 mg). Með svipuðum hætti benda niðurstöður úr mati á lyfjahvörfum/lyfhrifum apixabans hjá börnum til línulegs sambands á milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkuþætti Xa. Það er í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, frjósemi og þroska fósturvísis fösturs og eituráhrifa á ungviði.

Helstu áhrifin sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta tengdust lyfhrifum apixabans á blóðstorku. Í rannsóknum á eiturverkunum komu lítil sem engin áhrif á blæðingarhneigð í ljós. Þar sem þetta getur verið vegna minna næmis tegunda í forklínískum rannsóknum samanborið við hjá mönnum, skal engu að síður túlka þessar niðurstöður með varúð þegar þær eru heimfærðar upp á menn.

Í rottumjólk fannst hátt hlutfall miðað við plasmabéttni hjá móður (C_{max} u.þ.b. 8, AUC u.þ.b. 30), hugsanlega vegna virks flutnings í mjólkina.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kyrni:

Laktósi

Örkristallaður sellulósi (E460)

Kroskarmellósanatríum (E468)

Natríumlárylsúlfat (E487)

Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð:

Laktósa einhýdrat
Hýprómellósi (E464)
Títandíoxíð (E171)
Tríacetín (E1518)
Rautt járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

3 ár.

Þegar búið er að blanda lyfinu saman við vökva, þurrmjólkurblöndu eða eplasafa verður að nota það innan 2 klukkustunda.

Blöndu með eplamauki verður að nota tafarlaust.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Barnheldur skammtapoki úr álþynnu með 1 x 0,5 mg einingu af húðuðu kyrni.

Barnheldur skammtapoki úr álþynnu með 3 x 0,5 mg einingu af húðuðu kyrni.

Barnheldur skammtapoki úr álþynnu með 4 x 0,5 mg einingu af húðuðu kyrni.

Hver askja inniheldur 28 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Nánari leiðbeiningar um blöndun og gjöf skammtsins er að finna í notkunarleiðbeiningunum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/691/017

EU/1/11/691/018

EU/1/11/691/019

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. maí 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. janúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarríki þar sem Eliquis er markaðssett, að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi Eliquis hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Spjald fyrir sjúklinga

Allir sjúklingar og/eða umönnunaraðilar barna sem fá Eliquis skulu fá afhent spjald fyrir sjúklinga (sem fylgir í hverri lyfjapakkingu).

Lykilatriði á spjaldi fyrir sjúklinga:

- Einkenni blæðinga og hvenær skuli leita til heilbrigðisstarfsfólks.
- Mikilvægi meðferðarheldni
- Nauðsyn þess að bera spjald fyrir sjúklinga alltaf á sér
- Þörf fyrir að segja heilbrigðisstarfsfólki að þeir noti Eliquis ef þeir þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða ífarandi inngríp

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 2,5 mg****1. HEITI LYFS**

Eliquis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur
apixaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
60 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x1 filmuhúðuð tafla
168 filmuhúðaðar töflur
200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eliquis 2,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA 2,5 mg****1. HEITI LYFS**

Eliquis 2,5 mg töflur
apixaban

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA 2,5 mg (tákn)****1. HEITI LYFS**

Eliquis 2,5 mg töflur
apixaban

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

sól (sem tákn)
tungl (sem tákn)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 5 mg****1. HEITI LYFS**

Eliquis 5 mg filmuhúðaðar töflur
apixaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
100 x1 filmuhúðuð tafla
168 filmuhúðaðar töflur
200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eliquis 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA 5 mg****1. HEITI LYFS**

Eliquis 5 mg töflur
apixaban

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA OG MIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Eliquis 0,15 mg kyrni í hylkjum sem á að opna
apixaban

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki sem á að opna inniheldur 0,15 mg apixaban.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í hylkjum sem á að opna
28 hylki sem á að opna

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn og notkunarleiðbeiningarnar fyrir notkun.
Ekki á að gleypa hylkin sem á að opna. Opnið og blandið innihaldinu í vökva.
Til inntöku eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/691/016 (28 hylki sem á að opna sem innihalda kynni)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja: Eliquis 0,15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN
=

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA****1. HEITI LYFS**

Eliquis 0,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
apixaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,5 mg skammtapoki inniheldur 1 x 0,5 mg apixaban húðað kyrni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Húðað kyrni í skammtapoka
28 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn og notkunarleiðbeiningarnar fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/691/017 (28 skammtapokar, hver poki inniheldur 1 einingu af húðuðu kyni)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eliquis 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA
SKAMMTAPOKI**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eliquis 0,5 mg húðað kyrni
apixaban
til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

BMS/Pfizer EEIG

4. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

5. LOTUNÚMER

Lot

6. ANNAD

1 eining af kyrni (0,5 mg)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA****1. HEITI LYFS**

Eliquis 1,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
apixaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver 1,5 mg skammtapoki inniheldur 3 x 0,5 mg apixaban húðað kyrni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Húðað kyrni í skammtapoka
28 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn og notkunarleiðbeiningarnar fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/691/018 (28 skammtapokar, hver poki inniheldur 3 einingar af húðuðu kyrni)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eliquis 1,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA SKAMMTAÞOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eliquis 1,5 mg húðað kynri
apixaban
til inntöku

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

BMS/Pfizer EEIG

4. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

5. LOTUNÚMER

Lot

6. ANNAD

3 einingar af kynri (1,5 mg)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA****1. HEITI LYFS**

Eliquis 2 mg húðað kyrni í skammtapoka
apixaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver 2,0 mg skammtapoki inniheldur 4 x 0,5 mg apixaban húðað kyrni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Húðað kyrni í skammtapoka
28 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn og notkunarleiðbeiningarnar fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/691/019 (28 skammtapokar, hver poki inniheldur 4 einingar af húðuðu kyrni)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eliquis 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA SKAMMTAÞOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eliquis 2 mg húðað kyrni
apixaban
til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

BMS/Pfizer EEIG

4. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

5. LOTUNÚMER

Lot

6. ANNAD

4 einingar af kyrni (2 mg)

SPJALD FYRIR SJÚKLINGA

Eliquis (apixaban)

Spjald fyrir sjúklinga

Þetta spjald á alltaf að fylgja þér / barninu / umönnunaraðila

Sýndu heilbrigðisstarfsfólki spjaldið áður en þú færð meðferð.

Ég er í segavarnarmeðferð með Eliquis (apixaban) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa

Fylltu út upplýsingarnar í þessum kafla eða biddu lækinn að gera það

Nafn:

Fæðingardagur:

Ábending:

Þyngd:

Skammtur: mg tvisvar á dag

Nafn læknis:

Sími læknis:

Upplýsingar fyrir sjúklinga / umönnunaraðila

- Mundu að taka / gefa Eliquis reglulega eins og mælt er fyrir um. Ef þú gleymir morgunskammti skaltu taka / gefa hann um leið og þú manst og hann má taka / gefa um leið og kvöldskammtinn. Kvöldskammt sem gleymst hefur að taka / gefa má aðeins taka / gefa sama kvöld. Ekki á að taka / gefa tvo skammta næsta morgun, heldur halda áfram að taka / gefa lyfið eins og venjulega tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.
- Ekki hætta að taka / gefa Eliquis án þess að ræða fyrst við lækinn, þar sem þú gætir / sjúklingurinn gæti átt í hættu að fá heilaslag / blóðtappa eða aðra kvilla.
- Eliquis hjálpar við að þynna blóðið. Það getur þó aukið hættuna á blæðingu.
- Einkenni blæðinga eru meðal annars marblettir eða blæðing undir húð, tjörulitaðar hægðir, blóð í þvagi, blóðnasir, sundl, þreyta, fölvi og máttleysi, skyndilegur alvarlegur höfuðverkur, blóðhósti eða blóðuppköst.
- Ef blæðingin stöðvast ekki af sjálfu sér **skaltu leita læknis tafarlaust.**
- Ef þú þarft / sjúklingurinn þarf að gangast undir skurðaðgerð eða aðra aðgerð skaltu láta lækinn vita að þú takir / sjúklingurinn taki Eliquis.

{MMM ÁÁÁÁ}

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Eliquis (apixaban) er segavarnarlyf til inntöku sem verkar með beinni, sértækri hömlun storkupáttar Xa.
- Eliquis getur aukið hættuna á blæðingu. Ef meiriháttar blæðing verður skal hætta notkun þess tafarlaust.
- Meðferð með Eliquis þarfnast ekki reglulegs eftirlits með útsetningu. Kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa getur verið gagnleg í undantekningartilvikum, t.d. við ofskömmtun og við bráðaskurðaðgerðir (ekki er mælt með storkuprófum eins og prótombíntíma (PT), INR (International Normalized Ratio) og aPTT (activated partial thromboplastin time)) – sjá samantekt á eiginleikum lyfs.
Efni sem snýr við virkni apixabans gegn storkupætti Xa er fáanlegt handa fullorðnum, hins vegar hefur öryggi þess og verkun ekki verið staðfest hjá börnum (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir andexanet alfa).

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eliquis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur apixaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Eliquis
3. Hvernig nota á Eliquis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eliquis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað

Eliquis inniheldur virka efnið apexaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að blokka þátt Xa sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Eliquis er notað hjá fullorðnum:

- til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist eftir liðskiptaaðgerð á mjöðm eða hné (segamyndun í djúplægum bláæðum). Eftir skurðaðgerð á mjöðm eða hné getur verið aukin hætt á blóðtappamyndun í bláæðum í fótum. Þetta getur valdið bólgu á fótum með eða án verkja. Ef blóðtappi berst frá fótleggjum til lungna getur hann stíflað blóðflæðið og valdið andnað með eða án brjóstverkja. Þetta ástand (lungnasegarek) getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar læknis meðferðar.
- til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt (gáttatíf) og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar. Blóðtappar geta losnað og borist til heila, þar sem þeir geta leitt til heilaslags, eða annarra líffæra og hindrað eðlilegt blóðflæði til þeirra (þetta kallast segarek í slagæð). Heilaslag getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar lækniáðstoðar.
- til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum (segamyndun í djúplægum bláæðum) og í æðum í lungum (lungnasegarek) og til að hindra endurkomu blóðtappa í æðum í fótum og/eða lungum.

Eliquis er notað hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í æðum í lungum.

Sjá kafla 3 fyrir viðeigandi ráðlagðan skammt með tilliti til líkamsþyngdar.

2. Áður en byrjað er að nota Eliquis

Ekki má nota Eliquis:

- ef **um er að ræða ofnæmi** fyrir apixabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með **verulega blæðingu**;
- ef þú ert með **kvilla í líffæri** sem hefur í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. **virkt eða nýlegt sár** í maga eða görnum, **nýleg heilablæðing**);
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** sem veldur aukinni blæðingarhættu (storkukvilli vegna lifrarsjúkdóms);
- ef þú **tekur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun** (t.d. warfarín, rivaroxaban, dabigatran eða heparín), nema meðan skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun, meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín um hann til að halda honum opnum eða ef þú færð slöngu í æð (brennsluaðgerð með hjartaþræðingu) til meðferðar við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflanir).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er tekið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- **aukin blæðingarhætta**, t.d.:
 - **blæðingasjúkdómar**, m.a. ástand sem veldur minni virkni blóðflagna;
 - **mjög hár blóðþrýstingur**, sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjameðferð;
 - þú ert eldri en 75 ára;
 - þú ert 60 kg að þyngd eða minna;
- **alvarlegur nýrnasjúkdómur eða himnuskiljun**;
- **lifrarkvilli eða saga um lifrarkvilla**;
 - Gætt verður varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með vísbendingar um breytta lifrarstarfsemi.
- **ef hollegg hefur verið komið fyrir eða lyfi dælt inn í mænugöng** (til deyfingar eða verkjastillingar) mun læknirinn segja þér að taka ekki lyfið fyrr en 5 klst. eða meira eru liðnar eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður;
- ef þú ert með **gervihjartaloku**;
- ef læknirinn ákvarðar að blóðþrýstingur þinn sé óstöðugur eða önnur meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum er ráðgerð.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Eliquis

- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða inngrip sem getur valdið blæðingu gæti læknirinn beðið þig að hætta að taka lyfið í stuttan tíma. Spyrdú lækinn ef þú ert ekki viss um hvort aðgerð geti valdið blæðingu.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum sem vega minna en 35 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Eliquis

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta aukið verkun Eliquis og önnur lyf geta minnkað verkun þess. Læknirinn ákveður meðferð með Eliquis meðan þessi lyf eru notuð og hversu nákvæmt eftirlit á að vera með sjúklingnum.

Eftirfarandi lyf geta aukið verkun Eliquis og aukið líkur á óæskilegum blæðingum:

- ákveðin **lyf við sveppasýkingum** (t.d. ketoconazól og fleiri lyf);
- ákveðin **veirulyf gegn HIV / alnæmi** (t.d. ritonavir);

- önnur lyf sem eru notuð til að draga úr blóðstorknun (t.d. enoxaparin og fleiri lyf);
- bólgueyðandi gigtarlyf eða verkjalyf (t.d. asetýlsalisýlsýra eða naproxen). Sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára og ert að taka asetýlsalisýlsýru, getur þú verið í aukinni blæðingarhættu;
- lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum (t.d. diltiazem);
- þunglyndislyf sem nefnast sértækir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Eliquis gegn blóðtappamyndun:

- lyf sem notuð eru við flogaveiki eða til að koma í veg fyrir krampa (t.d. fenytoin og fleiri lyf);
- jónsmessurunni/jóhannesarjurt (jurtalyf sem notað er við þunglyndi);
- lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum eða öðrum sýkingum (t.d. rifampicin).

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Áhrif Eliquis á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Lyfið á ekki að taka á meðgöngu. **Hafið tafarlaust samband við læknum** ef þungun verður meðan á töku lyfsins stendur.

Ekki er vitað hvort Eliquis skilst út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað meðan á brjóstagjöf stendur. Þér verður ráðlagt hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta töku/hefja ekki töku lyfsins.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Eliquis skerði hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Eliquis

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtur

Töfluna á að gleypa með vatni. Eliquis má taka með eða án fæðu.

Töflurnar á að reyna að taka alltaf á sama tíma sólarhringsins svo meðferðin virki sem best.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila, skaltu ræða við lækningurinn um aðrar leiðir til að taka Eliquis. Töfluna má mylja og blanda með vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa eða eplamauki, rétt áður en þú tekur hana.

Leiðbeiningar um hvernig mylja skuli töfluna:

- Myldu töflurnar með stauti og morteli.
- Færðu allt duftið varlega í viðeigandi ílát, blandaðu síðan duftið með litlu magni, t.d. 30 ml (2 matskeiðum) af vatni eða einhverjum hinna vökvanna sem minnst er á hér að ofan, til að búa til blöndu.
- Gleypu blönduna.
- Skolaðu stautinn og mortelið sem þú notaðir til að mylja töfluna ásamt ílátinu með litlu magni af vatni eða einhverjum hinna vökvanna (t.d. 30 ml) og gleypu vökvann.

Ef nauðsyn krefur getur lækningurinn einnig gefið þér muldu Eliquis töfluna, sem blandað hefur verið með 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn, í gegnum magaslöngu.

Taka á Eliquis eins og ráðlagt er í eftirtöldum tilgangi:

Til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á mjöðm eða hné

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis 2,5 mg tvisvar á sólarhring. Til dæmis ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Fyrstu töfluna á að taka 12-24 klst. eftir skurðaðgerð.

Eftir meiriháttar skurðaðgerð á **mjaðmarlið** eru töflurnar yfirleitt teknar í 32 til 38 sólarhringa.

Eftir meiriháttar skurðaðgerð á **hnélið** eru töflurnar yfirleitt teknar í allt að 10 til 14 sólarhringa.

Til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis **5 mg** tvisvar á sólarhring.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis **2,5 mg** tvisvar á sólarhring ef:

- þú ert með **alvarlega skerta nýrnastarfsemi**;
- **tvennt eða fleira af eftirtöldu á við um þig**:
 - blóðpróf benda til þess að þú sért með lélega nýrnastarfsemi (gildi kreatíníns í sermi eru 1,5 mg/dl (133 míkromól/l) eða hærri);
 - þú ert 80 ára eða eldri;
 - þú ert 60 kg að þyngd eða minna.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

Til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum og í æðum í lungum

Ráðlagður skammtur er **tvær töflur** af Eliquis **5 mg** tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, til dæmis tvær töflur að morgni og tvær að kvöldi.

Að 7 dögum liðnum er ráðlagður dagskammtur **ein tafla** af Eliquis **5 mg** tvisvar á sólarhring, til dæmis ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Sem forvörn gegn endurkomu blóðtappa að lokinni 6 mánaða meðferð

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis **2,5 mg** tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

Notkun handa börnum og unglingum

Til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í æðum í lungum.

Takið eða gefið lyfið alltaf nákvæmlega eins og læknir barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt þér.

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú ert ekki viss.

Reynið að taka eða gefa lyfið á sama tíma á hverjum degi til að ná bestum meðferðaráhrifum.

Eliquis skammturinn fer eftir líkamsþyngd og læknirinn mun reikna hann út.

Ráðlagður skammtur handa börnum og unglingum sem vega að minnsta kosti 35 kg er **fjórar töflur** af Eliquis **2,5 mg** tvisvar á dag fyrstu 7 dagana, til dæmis, fjórar að morgni og fjórar að kvöldi.

Eftir 7 daga er ráðlagður skammtur **tvær töflur** af Eliquis **2,5 mg** tvisvar á dag, til dæmis, tvær að morgni og tvær að kvöldi.

Fyrir foreldra og umönnunaraðila: gætið þess að fylgjast með barninu til að tryggja að það hafi fengið allan skammtinn.

Það er mikilvægt að koma í áætlaðar heimsóknir til læknisins vegna þess að það getur þurft að aðlagja skammtinn að breyttri þyngd.

Læknirinn gæti breytt segavarnarmeðferð þinni sem hér segir:

- *Breytt úr Eliquis í segavarnarlyf*

Hættu að nota Eliquis. Byrjaðu meðferð með segavarnarlyfinu (t.d. heparíni) þegar þú hefur átt að taka næstu töflu.

- *Breytt úr segavarnarlyfi í Eliquis*

Hættu að nota segavarnarlyfið. Byrjaðu meðferð með Eliquis þegar þú hefur átt að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu, haltu síðan áfram eins og venjulega.

- *Breytt úr segavarnarlyfi sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín) í Eliquis*

Hættu að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að framkvæma blóðrannsókn og láta þig síðan vita hvenær þú átt að byrja að nota Eliquis.

- *Breytt úr Eliquis í segavarnarlyf sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín)*

Ef læknirinn segir þér að þú þurfir að byrja að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil átt þú að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að þú færð fyrsta skammtinn af lyfinu sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að gera blóðpróf og láta þig síðan vita hvenær þú átt að hætta að nota Eliquis.

Sjúklingar sem fá rafvendingu

Ef leiðrétt þarf óeðlilegan hjartslátt með aðferð sem kallast rafvending, skal taka lyfið á þeim tímum sem læknirinn hefur mælt fyrir um til að koma í veg fyrir blóðtappa í æðum í heilanum og í öðrum æðum líkamans.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Látið lækninn tafarlaust vita ef stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um er tekinn. Hafið pakkinguna meðferðis, jafnvel þótt engar töflur séu eftir.

Ef stærri skammtur af Eliquis en mælt er fyrir um er tekinn getur blæðingarhætta aukist. Eigi blæðingar sér stað getur verið þörf á skurðaðgerð, blóðgjöf eða öðrum meðferðum sem geta snúið við virkni hemla gegn storkubætti Xa.

Ef gleymist að taka Eliquis

- Ef þú missir af morgunskammtinum skaltu taka hann um leið og þú manst og hann má taka um leið og kvöldskammtinn.
- Aðeins má taka kvöldskammt sem gleymst hefur að taka sama kvöld. Ekki á að taka tvo skammta næsta morgun, heldur halda áfram að taka lyfið eins og venjulega tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum **ef þú ert ekki viss eða ef meira en einn skammtur hefur gleymst.**

Ef hætt er að nota Eliquis

Ekki á að hætta að taka lyfið nema að höfðu samráði við lækni því að hættan á myndun blóðtappa getur aukist ef meðferð er hætt of snemma.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eliquis gæti verið gefið við þrenns konar læknisfræðilegar aðstæður. Þekktar aukaverkanir og tíðni þeirra geta verið mismunandi fyrir þessar aðstæður og eru taldar upp fyrir hverja og eina þeirra hér

fyrir neðan. Algengasta aukaverkun af lyfinu við þessar aðstæður er blæðing sem getur hugsanlega verið lífshættuleg og krafist tafarlausrar læknisáðstoðar.

Eftirtaldir aukaverkanir eru þekktar ef Eliquis er tekið til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á mjöðm eða hné.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva;
- Blæðing m.a.:
 - marblettir og bólga;
- Ógleði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Blæðing:
 - sem kemur fyrir eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sárasyting) eða stungustað;
 - frá maga, görnum eða skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - blóð í þvagi;
 - frá nefi;
 - frá leggöngum;
- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna;
- Kláði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.
- Blæðing:
 - í vöðva;
 - í augum;
 - frá tannholdi og blóð í hráka þegar þú hóstar;
 - frá endaparmi;
- Hárlos.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - í heila eða í mænugöngum;
 - í lungum eða í hálsi;
 - í munni;
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol;
 - úr gyllinæð;
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi;
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*);
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Eftirtaldar aukaverkanir eru þekktar ef Eliquis er tekið til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Blæðing, þar með talið:
 - í augum;
 - í maga eða görnum;
 - frá endaþarmi;
 - blóð í þvagi;
 - frá nefi;
 - frá tannholdi;
 - marblettir og bólga;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva;
- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Ógleði;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Blæðing:
 - í heila eða mænugöngum;
 - í munni eða blóð í hráka þegar þú hóstar;
 - inn í kviðarhol eða frá leggöngum;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
 - úr gyllinæð;
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi;
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna;
- Húðútbrot;
- Kláði;
- Hárlos;
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Blæðing:
 - í lungum eða hálsi;
 - inn í rými aftan við kviðarhol;
 - í vöðva.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)

- Húðútbrot sem geta myndað blóðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Eftirfarandi aukaverkanir eru þekktar ef Eliquis er tekið sem meðferð við eða forvörn gegn endurkomu blóðtappa í bláæðum í fótum og blóðtappa í æðum í lungum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Blæðing, þar með talið:
 - frá nefi;
 - frá tannholdi;
 - blóð í þvagi;
 - marblettir og bólga;
 - í maga, í iðrum, úr endaparmi;
 - í munni;
 - úr leggöngum;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva;
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Ógleði;
- Húðútbrot;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT) eða alanín amínótransferasa (ALAT).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirliði eða hröðum hjartslætti
- Blæðing:
 - í augum;
 - í munni eða blóð í hráka þegar þú hóstar;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi;
 - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
 - úr gyllinæð;
 - í vöðva;
- Kláði;
- Hárlos;
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarensíma;
 - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Blæðing:
 - í heilanum eða í mænugöngum;
 - í lungum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol.
- Húðútbrot sem geta myndað blóðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*);
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Aðrar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Hafið tafarlaust samband við lækni barnsins ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum;

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) sem geta valdið: bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. Tíðni þessara aukaverkana er algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með Eliquis af svipaðri tegund og hjá fullorðnum og aðallega vægar til meðalalvarlegar. Aukaverkanir sem sástu oftast hjá börnum og unglingum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing úr leggöngum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr leggöngum;
 - úr nefi.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr tannholdi;
 - blóð í þvagi;
 - marblettir og bólga;
 - úr þörmum eða endaparmi;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - blæðing eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
- Hárlös;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu eða fölvu;
- Fækkun blóðflagna í blóði barnsins (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Ógleði (flökurleiki);
- Húðútbrot;
- Kláði;
- Lágþrýstingur sem getur valdið barninu yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol;
 - í maga;
 - í augum;
 - í munni;
 - úr gyllinæð;
 - í munni eða blóð í hráka við hósta;
 - í heila eða mænugöngum;
 - í lungum;
 - í vöðva;
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (regnbogaroði) (*erythema multiforme*);
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari;
- Blóðpróf geta sýnt:

- hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT);
- próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eliquis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eliquis inniheldur

1. Virka innihaldsefnið er apixaban. Hver tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.
2. Önnur innihaldsefni eru:
 1. Töflukjarni: **laktósi** (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), natríumlaurýlsúlfat, magnesíumsterat (E470b);
 2. Filmuhúð: **laktósaeinhýdrat** (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), tríacetín, gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Eliquis og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru gular, kringlóttar (6 mm í þvermál) og merktar með „893“ á annarri hliðinni og „2½“ á hinn hliðinni.

- Töflurnar eru fáanlegar í þynnum í öskjum með 10, 20, 60, 168 eða 200 filmuhúðuðum töflum.
- Einnig eru fáanlegar stakskammtaþynnur í öskjum með 60 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Spjald fyrir sjúklinga: upplýsingar um meðhöndlun

Spjald fyrir sjúklinga er að finna í pakkanum með Eliquis, ásamt fylgiseðli eða læknirinn kann að afhenda þér svipað kort.

Á spjaldinu eru upplýsingar sem munu gagnast þér og upplýsa aðra lækna um að þú notir Eliquis.

Þetta kort skaltu alltaf bera á þér.

- Taktu kortið.
- Aðskildu þann hluta sem er á þínu tungumáli (kortið er með gataða jaðra til að auðvelda þetta).
- Fylltu út eftirfarandi hluta eða biddu lækninn þinn að gera það:

- Nafn:
- Fæðingardagur:
- Ábending:
- Skammtur:mg tvisvar á sólarhring
- Nafn læknis:
- Símanúmer læknis:
- Brjótta kortið saman og berðu það alltaf á þér

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eliquis 5 mg filmuhúðaðar töflur apixaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Eliquis
3. Hvernig nota á Eliquis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eliquis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað

Eliquis inniheldur virka efnið apexaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að blokka þátt Xa sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Eliquis er notað hjá fullorðnum:

- til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt (gáttatíf) og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar. Blóðtappar geta losnað og borist til heila, þar sem þeir geta leitt til heilaslags, eða annarra líffæra og hindrað eðlilegt blóðflæði til þeirra (þetta kallast segarek í slagæð). Heilaslag getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar læknaðstoðar.
- til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum (segamyndun í djúplægum bláæðum) og í æðum í lungum (lungnasegarek) og til að hindra endurkomu blóðtappa í æðum í fótum og/eða lungum.

Eliquis er notað hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í æðum í lungum.

Sjá kafla 3 fyrir viðeigandi ráðlagðan skammt með tilliti til líkamsþyngdar.

2. Áður en byrjað er að nota Eliquis

Ekki má nota Eliquis:

- ef **um er að ræða ofnæmi** fyrir apexabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með **verulega blæðingu**;
- ef þú ert með **kvilla í líffæri** sem hefur í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. **virkt eða nýlegt sár** í maga eða görnum, **nýlegt heilablæðing**);
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** sem veldur aukinni blæðingarhættu (storkukvilli vegna lifrarsjúkdóms);

- ef þú **tekur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun** (t.d. warfarín, rivaroxaban, dabigatran eða heparín), nema meðan skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun, meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín um hann til að halda honum opnum eða ef þú færð slöngu í æð (brennsluaðgerð með hjartaþræðingu) til meðferðar við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflanir).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er tekið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- **aukin blæðingarhætta**, t.d.:
 - **blæðingasjúkdómur**, m.a. ástand sem veldur minni virkni blóðflagna;
 - **mjög hár blóðþrýstingur**, sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjameðferð;
 - þú ert eldri en 75 ára;
 - þú ert 60 kg að þyngd eða minna;
- **alvarlegur nýrnasjúkdómur eða himnuskiljun**;
- **lifrarkvilli eða saga um lifrarkvilla**;
Gætt verður varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með vísbendingar um breytta lifrarstarfsemi;
- **ef hollegg hefur verið komið fyrir eða lyfi dælt inn í mænugöng** (til deyfingar eða verkjastillingar) mun lækinn segja þér að taka ekki lyfið fyrr en 5 klst. eða meira eru liðnar frá því að leggurinn var fjarlægður;
- ef þú ert með **gervihjartaloku**;
- ef lækinn ákvarðar að blóðþrýstingur þinn sé óstöðugur eða önnur meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum er ráðgerð.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Eliquis

- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andföðólípið heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða inngrip sem getur valdið blæðingu gæti lækinn beðið þig að hætta að taka lyfið í stuttan tíma. Spyrdu lækinn ef þú ert ekki viss um hvort aðgerð geti valdið blæðingu.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum sem vega minna en 35 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Eliquis

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta aukið verkun Eliquis og önnur lyf geta minnkað verkun þess. Lækinn ákveður meðferð með Eliquis meðan þessi lyf eru notuð og hversu nákvæmt eftirlit á að vera með sjúklingnum.

Eftirfarandi lyf geta aukið verkun Eliquis og aukið líkur á óæskilegum blæðingum:

- ákveðin **lyf við sveppasýkingum** (t.d. ketoconazól og fleiri lyf);
- ákveðin **veirulyf gegn HIV / alnæmi** (t.d. ritonavir);
- önnur **lyf sem eru notuð til að draga úr blóðstorknun** (t.d. enoxaparin og fleiri lyf);
- **bólguþandi gigtarlyf eða verkjalyf** (t.d. asetýlsalisýlsýra eða naproxen). Sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára og ert að taka asetýlsalisýlsýru, getur þú verið í aukinni blæðingarhættu;
- **lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum** (t.d. diltiazem);
- **þunglyndislyf sem nefnast sértækir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar.**

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Eliquis gegn blóðtappamyndun:

- **lyf sem notuð eru við flogaveiki eða til að koma í veg fyrir krampa** (t.d. fenytoin og fleiri lyf);

- **jónsmessurunni/jóhannesarjurt** (jurtalyf sem notað er við þunglyndi);
- **lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum eða öðrum sýkingum** (t.d. rifampicin).

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Áhrif Eliquis á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Lyfið á ekki að taka á meðgöngu. **Hafið tafarlaust samband við lækinn** ef þungun verður meðan á töku lyfsins stendur.

Ekki er vitað hvort Eliquis skilst út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað meðan á brjóstagjöf stendur. Þér verður ráðlagt hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta töku/hefja ekki töku lyfsins.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Eliquis skerði hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Eliquis

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtur

Töfluna á að gleypa með vatni. Eliquis má taka með eða án fæðu.

Töflurnar á að reyna að taka alltaf á sama tíma sólarhringsins svo meðferðin virki sem best.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila, skaltu ræða við lækinn um aðrar leiðir til að taka Eliquis. Töfluna má mylja og blanda með vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa eða eplamauki, rétt áður en þú tekur hana.

Leiðbeiningar um hvernig mylja skuli töfluna:

- Myldu töflurnar með stauti og morteli.
- Færðu allt duftið varlega í viðeigandi ílát, blandaðu síðan duftið með litlu magni, t.d. 30 ml (2 matskeiðum) af vatni eða einhverjum hinna vökvanna sem minnst er á hér að ofan, til að búa til blöndu.
- Gleyptu blönduna.
- Skolaðu stautinn og mortelið sem þú notaðir til að mylja töfluna ásamt ílátinu með litlu magni af vatni eða einhverjum hinna vökvanna (t.d. 30 ml) og gleyptu vökvann.

Ef nauðsyn krefur getur lækinn einnig gefið þér muldu Eliquis töfluna, sem blandað hefur verið með 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn, í gegnum magaslöngu.

Taka á Eliquis eins og ráðlagt er í eftirtöldum tilgangi:

Til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis **5 mg** tvisvar á sólarhring.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis **2,5 mg** tvisvar á sólarhring ef:

- þú ert með **alvarlega skerta nýrnastarfsemi**;
- **tvennt eða fleira af eftirtöldu á við um þig**:
 - blóðpróf benda til þess að þú sért með lélega nýrnastarfsemi (gildi kreatínins í sermi eru 1,5 mg/dl (133 míkromól/l) eða hærri);
 - þú ert 80 ára eða eldri;
 - þú ert 60 kg að þyngd eða minna.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.
Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

Til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum og í æðum í lungum

Ráðlagður skammtur er **tvær töflur** af Eliquis **5 mg** tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, til dæmis tvær töflur að morgni og tvær að kvöldi.

Að 7 dögum liðnum er ráðlagður dagskammtur **ein tafla** af Eliquis **5 mg** tvisvar á sólarhring, til dæmis ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Sem forvörn gegn endurkomu blóðtappa að lokinni 6 mánaða meðferð

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Eliquis **2,5 mg** tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

Notkun handa börnum og unglíngum

Til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í æðum í lungum.

Takið eða gefið lyfið alltaf nákvæmlega eins og læknir barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt þér.
Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú ert ekki viss.

Reynið að taka eða gefa lyfið á sama tíma á hverjum degi til að ná bestum meðferðaráhrifum.

Eliquis skammturinn fer eftir líkamsþyngd og læknirinn mun reikna hann út.

Ráðlagður skammtur handa börnum og unglíngum sem vega að minnsta kosti 35 kg er **tvær töflur** af Eliquis **5 mg** tvisvar á dag fyrstu 7 dagana, til dæmis, tvær að morgni og tvær að kvöldi.

Eftir 7 daga er ráðlagður skammtur **ein tafla** af Eliquis **5 mg** tvisvar á dag, til dæmis, ein að morgni og ein að kvöldi.

Fyrir foreldra og umönnunaraðila: gætið þess að fylgjast með barninu til að tryggja að það hafi fengið allan skammtinn.

Það er mikilvægt að koma í áætlaðar heimsóknir til læknisins vegna þess að það getur þurft að aðlaga skammtinn að breyttri þyngd.

Læknirinn gæti breytt segavarnarmeðferð þinni sem hér segir:

- *Breytt úr Eliquis í segavarnarlyf*

Hættu að nota Eliquis. Byrjaðu meðferð með segavarnarlyfinu (t.d. heparíni) þegar þú hefur átt að taka næstu töflu.

- *Breytt úr segavarnarlyfi í Eliquis*

Hættu að nota segavarnarlyfið. Byrjaðu meðferð með Eliquis þegar þú hefur átt að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu, haltu síðan áfram eins og venjulega.

- *Breytt úr segavarnarlyfi sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín) í Eliquis*

Hættu að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að framkvæma blóðrannsókn og láta þig síðan vita hvenær þú átt að byrja að nota Eliquis.

- *Breytt úr Eliquis í segavarnarlyf sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín)*

Ef lækinn segir þér að þú þurfir að byrja að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil átt þú að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að þú færð fyrsta skammtinn af lyfinu sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að gera blóðpróf og láta þig síðan vita hvenær þú átt að hætta að nota Eliquis.

Sjúklingar sem fá rafvendingu

Ef leiðrétta þarf óeðlilegan hjartslátt með aðferð sem kallast rafvending, skal taka lyfið á þeim tímum sem læknirinn hefur mælt fyrir um til að koma í veg fyrir blóðtappa í æðum í heilanum og í öðrum æðum líkamans.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Látið lækninn tafarlaust vita ef stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um er tekinn. Hafið þakkinguna meðferðis, jafnvel þótt engar töflur séu eftir.

Ef stærri skammtur af Eliquis en mælt er fyrir um er tekinn getur blæðingarhætta aukist. Eigi blæðingar sér stað getur verið þörf á skurðaðgerð, blóðgjöf eða öðrum meðferðum sem geta snúið við virkni hemla gegn storkuþætti Xa.

Ef gleymist að taka Eliquis

- Ef þú missir af morgunskammtinum skaltu taka hann um leið og þú manst og hann má taka um leið og kvöldskammtinn.
- Aðeins má taka kvöldskammt sem gleymst hefur að taka sama kvöld. Ekki á að taka tvo skammta næsta morgun, heldur halda áfram að taka lyfið eins og venjulega tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum **ef þú ert ekki viss eða ef meira en einn skammtur hefur gleymst.**

Ef hætt er að nota Eliquis

Ekki á að hætta að taka lyfið nema að höfðu samráði við lækni því að hættan á myndun blóðtappa getur aukist ef meðferð er hætt of snemma.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Algengasta aukaverkun af lyfinu er blæðing sem getur hugsanlega verið lífshættuleg og krafist tafarlausrar læknisaðstoðar.

Eftirtaldir aukaverkanir eru þekktar ef Eliquis er tekið til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Blæðing, þar með talið:
 - í augum;
 - í maga eða görnum;
 - frá endaparmi;
 - blóð í þvagi;
 - frá nefi;
 - frá tannholdi;
 - marblettir og bólga;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva;
- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirlíði eða hröðum hjartslætti;

- Ógleði;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Blæðing:
 - í heila eða mænugöngum;
 - í munni eða blóð í hráka þegar þú hóstar;
 - inn í kviðarhol eða frá leggöngum;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
 - úr gyllinæð;
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi;
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifr starfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.
- Húðútbrot;
- Kláði;
- Hárlös;
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Blæðing:
 - í lungum eða hálsi;
 - inn í rými aftan við kviðarhol;
 - í vöðva.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)

- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Eftirfarandi aukaverkanir eru þekktar ef Eliquis er tekið sem meðferð við eða forvörn gegn endurkomu blóðtappa í bláæðum í fótum og blóðtappa í æðum í lungum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Blæðing, þar með talið:
 - frá nefi;
 - frá tannholdi;
 - blóð í þvagi;
 - marblettir og bólga;
 - í maga, í iðrum, úr endaparmi;
 - í munni;
 - úr leggöngum;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva;
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);

- Ógleði;
- Húðútbrot;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT) eða alanín aminótransferasa (ALAT).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Blæðing:
 - í augum;
 - í munni eða blóð í hráka þegar þú hóstar;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi;
 - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
 - úr gyllinæð;
 - í vöðva;
- Kláði;
- Hárlós;
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarástærsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Blæðing:
 - í heilanum eða í mænugöngum;
 - í lungum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol.
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (regnbogaróði);
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Aðrar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Hafið tafarlaust samband við lækni barnsins ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum;

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) sem geta valdið: bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. Tíðni þessara aukaverkana er algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með Eliquis af svipaðri tegund og hjá fullorðnum og aðallega vægar til meðalalvarlegrar. Aukaverkanir sem sáust oftast hjá börnum og unglingum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing úr leggöngum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Blæðing:

- úr leggöngum;
- úr nefi.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr tannholdi;
 - blóð í þvagi;
 - marblettir og bólga;
 - úr þörmum eða endaparmi;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - blæðing eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
- Hárlös;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu eða fölvu;
- Fækkun blóðflagna í blóði barnsins (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Ógleði (flökurleiki);
- Húðútbrot;
- Kláði;
- Lágþrýstingur sem getur valdið barninu yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol;
 - í maga;
 - í augum;
 - í munni;
 - úr gyllinæð;
 - í munni eða blóð í hráka við hósta;
 - í heila eða mænugöngum;
 - í lungum;
 - í vöðva;
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (regnbogaroði) (*erythema multiforme*);
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða marí;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT);
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eliquis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eliquis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apixaban. Hver tafla inniheldur 5 mg apixaban.
- Önnur innihaldsefni eru:
- Töflukjarni: **laktósi** (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), natríumlaurylsúlfat, magnesíumsterat (E470b);
- Filmuhúð: **laktósaeinhýdrat** (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), tríacetín, rautt járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Eliquis og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, sporöskjulaga (10 mm x 5 mm) og merktar með „894“ á annarri hliðinni og „5“ á hinni hliðinni.

- Töflurnar eru fáanlegar í þynnum í öskjum með 14, 20, 28, 56, 60, 168 eða 200 filmuhúðuðum töflum.
- Einnig eru fáanlegar stakskammtaþynnur í öskjum með 100 x 1 filmuhúðaðri töflu fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Spjald fyrir sjúklinga: upplýsingar um meðhöndlun

Spjald fyrir sjúklinga er að finna í pakkanum með Eliquis, ásamt fylgiseðli eða lækningarnir kann að afhenda þér svipað kort. Á spjaldinu eru upplýsingar sem munu gagnast þér og upplýsa aðra lækna um að þú notir Eliquis. **Þetta kort skaltu alltaf bera á þér.**

- Taktu kortið.
- Aðskildu þann hluta sem er á þínu tungumáli (kortið er með gataða jaðra til að auðvelda þetta).
- Fylltu út eftirfarandi hluta eða biddu lækinn þinn að gera það:
 - Nafn:
 - Fæðingardagur:
 - Ábending:
 - Skammtur:mg tvisvar á sólarhring
 - Nafn læknis:
 - Símanúmer læknis:
- Brjóttu kortið saman og berðu það alltaf á þér.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eliquis 0,15 mg kyrni í hylkjum sem á að opna apixaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar. Fylgiseðillinn er fyrir sjúklinga („þig“) og foreldri eða umönnunaraðila sem mun gefa barninu lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Eliquis
3. Hvernig gefa á Eliquis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eliquis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað

Eliquis inniheldur virka efnið apexaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að blokka þátt Xa sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Eliquis er notað hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í æðum í lungum.

Sjá kafla 3 fyrir viðeigandi ráðlagðan skammt með tilliti til líkamsþyngdar.

2. Áður en byrjað er að gefa Eliquis

Ekki má gefa Eliquis:

- ef barnið er með ofnæmi fyrir apexabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef barnið er með verulega blæðingu;
- ef barnið er með kvilla í liffæri sem hefur í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. virkt eða nýlegt sár í maga eða görnum, nýleg heilablæðing);
- barnið er með lifrarsjúkdóm sem veldur aukinni blæðingarhættu (storkukvilli vegna lifrarsjúkdóms);
- ef barnið tekur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun (t.d. warfarín, rivaroxaban, dabigatran eða heparín), nema meðan skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun, meðan barnið er með æðalegg í bláæð eða slagæð og fær heparín um hann til að halda honum opnum eða ef slanga er þrædd í æð (brennsluaðgerð með hjartaþræðingu) til meðferðar við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflanir).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en barninu er gefið lyfið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- **aukin blæðingarhætta**, t.d.:
 - **blæðingasjúkdómar**, m.a. ástand sem veldur minni virkni blóðflagna;
 - **mjög hár blóðþrýstingur**, sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjameðferð;
- **alvarlegur nýrnasjúkdómur eða barnið er í skilun**;
- **lifrarkvilli eða saga um lifrarkvilla**;
 - Gætt verður varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með vísbendingar um breytta lifrarstarfsemi.
- **ef hollegg hefur verið komið fyrir eða lyfi dælt inn í mænugöng** (til deyfingar eða verkjastillingar) mun læknir barnsins segja þér að gefa ekki lyfið fyrr en 5 klst. eða meira eru liðnar eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður;
- ef barnið er með **gervihjartaloku**;
- ef læknirinn ákvarðar að blóðþrýstingur barnsins sé óstöðugur eða önnur meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum barnsins er ráðgerð.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Eliquis

- ef þú veist að barnið er með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja lækni barnsins frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Ef barnið þarf að gangast undir skurðaðgerð eða inngríp sem getur valdið blæðingu gæti læknirinn beðið þig að hætta að gefa lyfið í stuttan tíma. Spyrðu lækni barnsins ef þú ert ekki viss um hvort aðgerð geti valdið blæðingu.

Börn og unglingar

Eliquis kyrmir í hylkjum sem á að opna er ætlað til notkunar hjá börnum sem vega frá 4 kg til 5 kg til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum. Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun þess hjá börnum og unglingum við öðrum sjúkdómum.

Notkun annarra lyfja samhliða Eliquis

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta aukið verkun Eliquis og önnur lyf geta minnkað verkun þess. Læknir barnsins ákveður hvort barnið fái meðferð með Eliquis meðan þessi lyf eru notuð og hversu nákvæmt eftirlit á að vera með barninu.

Eftirfarandi lyf geta aukið verkun Eliquis og aukið líkur á óæskilegum blæðingum:

- ákveðin **lyf við sveppasýkingum** (t.d. ketoconazol og fleiri lyf);
- ákveðin **veirulyf gegn HIV / alnæmi** (t.d. ritonavir);
- önnur **lyf sem eru notuð til að draga úr blóðstorknun** (t.d. enoxaparin og fleiri lyf);
- **bólguþandi gigtarlyf** eða **verkjalyf** (t.d. asetýlsalisýlsýra eða naproxen);
- **lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum** (t.d. diltiazem);
- **þunglyndislyf** sem nefnast **sértækir serótónín endurupptökuhemlar** eða **serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar**.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Eliquis gegn blóðtappamyndun:

- **lyf sem notuð eru við flogaveiki eða til að koma í veg fyrir krampa** (t.d. fenytoin og fleiri lyf);
- **jónsmessurunni/jóhannesarjurt** (jurtalyf sem notað er við þunglyndi);
- **lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum** eða **öðrum sýkingum** (t.d. rifampicin).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Áhrif Eliquis á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Lyfið á ekki að taka ef unglingur er þungaður. **Hafðu tafarlaust samband við lækni unglingsins** ef unglingurinn verður þungaður meðan á töku lyfsins stendur.

Unglingar sem hafa tíðablæðingar geta fundið fyrir meiri tíðablæðingum með Eliquis. Hafið samband við lækni barnsins ef spurningar vakna.

Ekki er þekkt hvort Eliquis skilst út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá lækni unglingsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið unglingnum meðan á brjóstagjöf stendur. Þér verður ráðlagt hvort unglingurinn eigi að hætta brjóstagjöf meðan hann fær Eliquis eða hvort heldur skuli hætta töku lyfsins.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Eliquis skerði hæfni til aksturs eða stjórnunar tækja eða véla.

Eliquis inniheldur súkrósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest hjá barninu skal hafa samband við lækni áður en lyfið er gefið.

3. Hvernig gefa á Eliquis

Gefið barninu lyfið alltaf eins og læknir barnsins hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig gefa á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtur

Reynið að gefa skammtinn á sama tíma á hverjum degi til að fá bestu meðferðaráhrifin.

Ef barnið á í erfiðleikum með að kyngja gæti verið hægt að gefa fljótandi mixtúruna með magaslöngu eða slöngu um nef. Ræddu við lækninn um aðrar leiðir til að gefa Eliquis.

Þar sem Eliquis skammturinn er byggður á líkamsþyngd er mikilvægt að koma í áætlaðar heimsóknir til læknisins vegna þess að það getur þurft að aðlaga skammtinn að breyttri þyngd. Það tryggir að barnið fái réttan skammt af Eliquis. Læknirinn getur aðlagað skammt barnsins eftir þörfum. Hér fyrir neðan er tafla sem læknirinn notar. Ekki má aðlaga skammtinn sjálf/ur.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur Eliquis handa börnum

	Dagar 1-7		Dagur 8 og eftir það	
Líkamsþyngd (kg)	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag
4 til < 5	0,6 mg tvisvar á dag	1,2 mg	0,3 mg tvisvar á dag	0,6 mg
5 til < 6	1 mg tvisvar á dag	2 mg	0,5 mg tvisvar á dag	1 mg
6 til < 9	2 mg tvisvar á dag	4 mg	1 mg tvisvar á dag	2 mg
9 til < 12	3 mg tvisvar á dag	6 mg	1,5 mg tvisvar á dag	3 mg
12 til < 18	4 mg tvisvar á dag	8 mg	2 mg tvisvar á dag	4 mg
18 til < 25	6 mg tvisvar á dag	12 mg	3 mg tvisvar á dag	6 mg
25 til < 35	8 mg tvisvar á dag	16 mg	4 mg tvisvar á dag	8 mg
≥ 35	10 mg tvisvar á dag	20 mg	5 mg tvisvar á dag	10 mg

Fylgjast skal með barninu til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn. Læknirinn ákveður hve lengi þú verður að halda meðferðinni áfram.

Ef barnið spýtir skammtinum eða kastar upp:

- innan 30 mínútna frá töku skammtsins skal gefa annan skammt
- meira en 30 mínútum eftir töku skammtsins skal ekki gefa annan skammt. Haldið áfram með gjöf næsta Eliquis skammts á næsta áætlaða tíma. Hafið samband við lækinn ef barnið spýtir eða kastar upp skammtinum endurtekið eftir gjöf Eliquis.

Læknir barnsins gæti breytt segavarnarmeðferðinni sem hér segir:

- *Breytt úr segavarnarlyfi í Eliquis*

Hættu að gefa segavarnarlyfið. Byrjaðu meðferð með Eliquis þegar barnið hefði átt að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu, haltu síðan áfram eins og venjulega.

- *Breytt úr segavarnarlyfi sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín) í Eliquis*

Hættu að gefa lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknir barnsins þarf að framkvæma blóðrannsókn og láta þig síðan vita hvenær þú átt að byrja að gefa barninu Eliquis.

Ef barninu er gefinn stærri skammtur af Eliquis en mælt er fyrir um

Látið lækni barnsins tafarlaust vita ef barninu hefur verið gefinn stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um. Hafið þakkinguna meðferðis, jafnvel þótt ekkert lyf sé eftir.

Ef barninu er gefinn stærri skammtur af Eliquis en mælt er fyrir um getur blæðingarhætta barnsins aukist. Eigi blæðingar sér stað getur verið þörf á skurðaðgerð, blóðgjöf eða öðrum meðferðum sem geta snúið við virkni hemla gegn storkupætti Xa.

Ef gleymist að gefa barninu Eliquis

- Ef gleymist að gefa morgunskammtinn skaltu gefa hann um leið og þú manst og hann má gefa um leið og kvöldskammtinn.
- Aðeins má gefa kvöldskammt sem gleymst hefur að gefa sama kvöld. Ekki á að gefa tvo skammta næsta morgun, heldur halda áfram að gefa lyfið eins og venjulega tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Ef meira en einn Eliquis skammtur hefur gleymst skal leita ráða hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef barnið hættir að nota Eliquis

Ekki á að hætta að gefa barninu lyfið nema að höfðu samráði við lækni barnsins því að hættan á myndun blóðtappa getur aukist ef meðferð er hætt of snemma.

Leitið til læknis barnsins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

- **Hafið tafarlaust samband við lækni barnsins** ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum;
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) sem geta valdið: bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. Tíðni þessara aukaverkana er algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þekktar aukaverkanir apixabans til meðferðar við blóðtöppum eða sem forvörn gegn endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í blóðinu eru taldar upp hér fyrir neðan. Almennt voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með Eliquis af svipaðri tegund og hjá fullorðnum og aðallega vægar til meðalalvarlegar. Aukaverkanir sem sáust oftast hjá börnum og unglingum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing úr leggöngum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr leggöngum;
 - úr nefi.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr tannholdi;
 - blóð í þvagi;
 - marblettir og bólga;
 - úr þörmum eða endaparmi;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - blæðing eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;
- Hárlos;
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu eða fölva;
- Fækkun blóðflagna í blóði barnsins (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Ógleði (flökurleiki);
- Húðútbrot;
- Kláði;
- Lágþrýstingur sem getur valdið barninu yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarensíma;
 - hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol;
 - í maga;

- í augum;
- í munni;
- úr gyllinæð;
- í munni eða blóð í hráka við hósta;
- í heila eða mænugöngum;
- í lungum;
- í vöðva;
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (regnbogaroði) (*erythema multiforme*);
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT);
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eliquis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eliquis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apixaban. Hvert hylki sem á að opna inniheldur 0,15 mg apixaban.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Kyrni: hýprómellósi (E464), sykurperlur (úr sykursírópi, maísssterkju (E1450) og súkrósa). Sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur súkrósa“.
 - Hylkisskel: gelatín (E441), titantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172)
 - Svart prentblek: skellakk (E904), própýlenglýkól (E1520), svart járnnoxíð

Lýsing á útliti Eliquis og pakkingastærðir

Kyrnið er hvítt til beinhvítt og fáanlegt í hylkjum sem þarf að opna (ekki má gleypa hylkið í heilu lagi lagi).

Hylkin eru með glæran bol og gulan ógegnsæjan efri hluta.

Eliquis er fáanlegt í glösum sem pakkað er í öskju. Hvert glas inniheldur 28 hylki sem á að opna.

Spjald fyrir sjúklinga: upplýsingar um meðhöndlun

Spjald fyrir sjúklinga er að finna í pakkanum með Eliquis, ásamt fylgiseðli eða lækni barnsins kann að afhenda þér svipað kort.

Á spjaldinu eru upplýsingar sem munu gagnast barninu og upplýsa aðra lækna um að barnið noti Eliquis. **Þetta kort skal alltaf fylgja barninu eða umönnunaraðilanum.**

1. Taktu kortið.
2. Aðskildu þann hluta sem er á þínu tungumáli (kortið er með gataða jaðra til að auðvelda þetta).
3. Fylltu út eftirfarandi hluta eða biddu lækni að gera það:
 - Nafn:
 - Fæðingardagur:
 - Ábending:
 - Þyngd:
 - Skammtur:mg tvisvar á sólarhring
 - Nafn læknis:
 - Símanúmer læknis:
4. Brjóttu kortið saman og láttu það alltaf fylgja barninu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR ELIQUIS 0,15 MG KYRNI Í HYLKJUM SEM Á AÐ OPNA

Mikilvægar upplýsingar:

- Leitaðu til læknisins eða lestu fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar um Eliquis.
- Hjá sjúklingum sem mega fá takmarkað magn af vökva má minnka magn þurrmjólkurblöndu eða vatns, en það má ekki vera minna en 2, 5 ml.

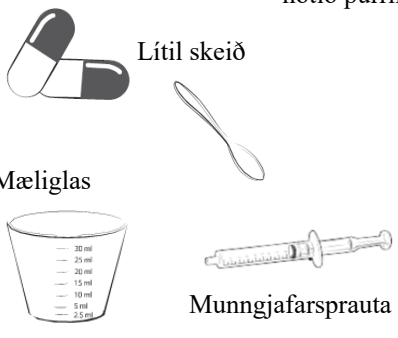
Undirbúningur skammts með kyrni í hylkjum sem á að opna



LESIÐ EFTIRFARANDI LEIÐBEININGAR ÁÐUR EN SKAMMTUR ER ÚTBÚINN OG GEFINN.

Þú þarft mæliglas, munngjafarsprautu og litla skeið (til að hræra) til þess að gefa þetta lyf. Þetta er fíðanlegt í apóteki, ef þarf.

Aðferð til að blanda kyrni í hylkjum sem á að opna saman við vökva

☐ SKREF 1: Undirbúið það sem til þarf • Þvoið og þurrkið hendurnar. • Hreinsið og undirbúið sléttan vinnuflöt. • Safnið saman því sem til þarf: ○ Hylki sem á að opna (athugið í lyfjaávisuninni hversu mörg hylki sem á að opna þarf fyrir hvern skammt). ○ Munngjafarsprautu (til að gefa ungbarninu lyfið) ○ Mæliglas (til að blanda lyfið) ○ Lítil skeið ○ Vökvi til að blanda með (notið þurrmjólkurblöndu eða vatn).	Hylki sem á að opna Vökvi til að blanda með: notið þurrmjólkurblöndu eða vatn Lítil skeið Mæliglas Munngjafarsprautu 
☐ SKREF 2: Setjið vökva í mæliglasið • Setjið u.þ.b. 5 ml (teskeið) af vökva í mæliglasið. <i>Varnaðarorð: til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn MÁ EKKI setja lyfið í pela</i>	
☐ SKREF 3: Sláið létt á hylki sem á að opna • Haldið á hylki sem á að opna þannig að litaði endinn snúi upp. • Sláið létt á glæra endann til að fá lyfið í glæra endann.	

</

□ SKREF 7: Þvottur

- **Fleygið** tóma hylkinu
- Þvoið sprautuna að utan og innan með vatni.
- Þvoið mæliglasið og litlu skeiðina.



Gætið þess að gefa lyfið tafarlaust eða að minnsta kosti innan 2 klukkustunda eftir blöndun.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eliquis 0,5 mg húðað kyrni í skammtapoka

Eliquis 1,5 mg húðað kyrni í skammtapoka

Eliquis 2 mg húðað kyrni í skammtapoka

apixaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar. Fylgiseðillinn er fyrir sjúklinga („þig“) og foreldri eða umönnunaraðila sem mun gefa barninu lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Eliquis
3. Hvernig gefa á Eliquis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eliquis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eliquis og við hverju það er notað

Eliquis inniheldur virka efnið apixaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að blokka þátt Xa sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Eliquis er notað hjá börnum frá 28 daga aldri til yngri en 18 ára til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í æðum í lungum.

Sjá kafla 3 fyrir viðeigandi ráðlagðan skammt með tilliti til líkamsþyngdar.

2. Áður en byrjað er að gefa Eliquis

Ekki má gefa Eliquis:

- ef **barnið er með ofnæmi** fyrir apixabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef **barnið er með verulega blæðingu**;
- ef barnið er með **kvilla í líffæri** sem hefur í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. **virkt eða nýlegt sár** í maga eða görnum, **nýleg heilablæðing**);
- barnið er með **lifrarsjúkdóm** sem veldur aukinni blæðingarhættu (storkukvilli vegna lifrarsjúkdóms);
- ef **barnið tekur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun** (t.d. warfarín, rivaroxaban, dabigatran eða heparín), nema meðan skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun, meðan barnið er með æðalegg í bláæð eða slagæð og fær heparín um hann til að halda honum opnum eða ef slanga er þrædd í æð (brennsluaðgerð með hjartapræðingu) til meðferðar við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflanir).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en barninu er gefið lyfið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- **aukin blæðingarhætta**, t.d.:
 - **blæðingasjúkdómar**, m.a. ástand sem veldur minni virkni blóðflagna;
 - **mjög hár blóðþrýstingur**, sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjameðferð;
- **alvarlegur nýrnasjúkdómur eða barnið er í skilun**;
- **lifrarkvilli eða saga um lifrarkvilla**;
 - Gætt verður varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með vísbendingar um breytta lifrarstarfsemi.
- **ef hollegg hefur verið komið fyrir eða lyfi dælt inn í mænugöng** (til deyfingar eða verkjastillingar) mun læknir barnsins segja þér að gefa ekki lyfið fyrr en 5 klst. eða meira eru liðnar eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður;
- ef barnið er með **gervihjartaloku**;
- ef læknirinn ákvarðar að blóðþrýstingur barnsins sé óstöðugur eða önnur meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum barnsins er ráðgerð.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Eliquis

- ef þú veist að barnið er með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja lækni barnsins frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Ef barnið þarf að gangast undir skurðaðgerð eða inngríp sem getur valdið blæðingu gæti læknirinn beðið þig að hætta að gefa lyfið í stuttan tíma. Spyrðu lækni barnsins ef þú ert ekki viss um hvort aðgerð geti valdið blæðingu.

Börn og unglingar

Eliquis húðað kyрни í skammtapokum er ætlað til notkunar hjá börnum sem vega frá 5 kg til minna en 35 kg til meðferðar við blóðtöppum og til að hindra endurkomu blóðtappa í bláæðum. Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun þess hjá börnum og unglingum við öðrum sjúkdómum.

Notkun annarra lyfja samhliða Eliquis

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta aukið verkun Eliquis og önnur lyf geta minnkað verkun þess. Læknir barnsins ákveður hvort barnið fái meðferð með Eliquis meðan þessi lyf eru notuð og hversu nákvæmt eftirlit á að vera með barninu.

Eftirfarandi lyf geta aukið verkun Eliquis og aukið líkur á óæskilegum blæðingum:

- ákveðin **lyf við sveppasýkingum** (t.d. ketoconazól og fleiri lyf);
- ákveðin **veirulyf gegn HIV / alnæmi** (t.d. ritonavir);
- önnur **lyf sem eru notuð til að draga úr blóðstorknun** (t.d. enoxaparin og fleiri lyf);
- **bólguþandi gigtarlyf** eða **verkjalyf** (t.d. asetýlsalisýlsýra eða naproxen);
- **lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum** (t.d. diltiazem);
- **þunglyndislyf** sem nefnast **sértækir serótónín endurupptökuhemlar** eða **serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar**.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Eliquis gegn blóðtappamyndun:

- **lyf sem notuð eru við flogaveiki eða til að koma í veg fyrir krampa** (t.d. fenytoin og fleiri lyf);
- **jónsmessurunni/jóhannesarjurt** (jurtalyf sem notað er við þunglyndi);
- **lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum** eða **öðrum sýkingum** (t.d. rifampicin).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Áhrif Eliquis á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Lyfið á ekki að taka ef unglíngur er þungaður. **Hafðu tafarlaust samband við lækni unglingsins** ef unglíngurinn verður þungaður meðan á töku lyfsins stendur.

Unglingar sem hafa tíðablæðingar geta fundið fyrir meiri tíðablæðingum með Eliquis. Hafðu samband við lækni barnsins ef spurningar vakna.

Ekki er þekkt hvort Eliquis skilst út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá lækni unglingsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið unglíngnum meðan á brjóstagjöf stendur. Þér verður ráðlagt hvort unglíngurinn eigi að hætta brjóstagjöf meðan hann fær Eliquis eða hvort heldur skuli hætta töku lyfsins.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Eliquis skerði hæfni til aksturs eða stjórnunar tækja eða véla.

Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest hjá barninu skal hafa samband við lækni áður en lyfið er gefið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri einingu af húðuðu kyрни, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Eliquis

Gefið barninu lyfið alltaf eins og lækni barnsins hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig gefa á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtur

Reynið að gefa skammtinn á sama tíma á hverjum degi til að fá bestu meðferðaráhrifin.

Ef barnið á í erfiðleikum með að kyngja gæti verið hægt að gefa fljótandi mixtúruna með magaslöngu eða slöngu um nef. Ræddu við lækinn um aðrar leiðir til að gefa Eliquis.

Þar sem Eliquis skammturinn er byggður á líkamsþyngd er mikilvægt að koma í áætlaðar heimsóknir til læknisins vegna þess að það getur þurft að aðlaga skammtinn að breytttri þyngd. Það tryggir að barnið fái réttan skammt af Eliquis. Læknirinn getur aðlagað skammt barnsins eftir þörfum. Hér fyrir neðan er tafla sem lækinn notar. Ekki má aðlaga skammtinn sjálf/ur.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur Eliquis handa börnum

	Dagar 1-7		Dagur 8 og eftir það	
Líkamsþyngd (kg)	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag	Skammtaáætlun	Hámarksskammtur á dag
4 til < 5	0,6 mg tvisvar á dag	1,2 mg	0,3 mg tvisvar á dag	0,6 mg
5 til < 6	1 mg tvisvar á dag	2 mg	0,5 mg tvisvar á dag	1 mg
6 til < 9	2 mg tvisvar á dag	4 mg	1 mg tvisvar á dag	2 mg
9 til < 12	3 mg tvisvar á dag	6 mg	1,5 mg tvisvar á dag	3 mg
12 til < 18	4 mg tvisvar á dag	8 mg	2 mg tvisvar á dag	4 mg
18 til < 25	6 mg tvisvar á dag	12 mg	3 mg tvisvar á dag	6 mg
25 til < 35	8 mg tvisvar á dag	16 mg	4 mg tvisvar á dag	8 mg
≥ 35	10 mg tvisvar á dag	20 mg	5 mg tvisvar á dag	10 mg

Fylgjast skal með barninu til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn. Læknirinn ákveður hve lengi þú verður að halda meðferðinni áfram.

Ef barnið spýtir skammtinum eða kastar upp:

- innan 30 mínútna frá töku skammtsins skal gefa annan skammt.
- meira en 30 mínútum eftir töku skammtsins skal ekki gefa annan skammt. Haldið áfram með gjöf næsta Eliquis skammts á næsta áætlaða tíma. Hafið samband við lækinn ef barnið spýtir eða kastar upp skammtinum endurtekið eftir gjöf Eliquis.

Læknir barnsins gæti breytt segavarnarmeðferðinni sem hér segir:

- *Breytt úr segavarnarlyfi í Eliquis*
Hættu að gefa segavarnarlyfið. Byrjaðu meðferð með Eliquis þegar barnið hefði átt að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu, haltu síðan áfram eins og venjulega.
- *Breytt úr segavarnarlyfi sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín) í Eliquis*
Hættu að gefa lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknir barnsins þarf að framkvæma blóðrannsókn og láta þig síðan vita hvenær þú átt að byrja að gefa barninu Eliquis.

Ef barninu er gefinn stærri skammtur af Eliquis en mælt er fyrir um

Látið lækni barnsins tafarlaust vita ef barninu hefur verið gefinn stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um. Hafið þakkinguna meðferðis, jafnvel þótt ekkert lyf sé eftir.

Ef barninu er gefinn stærri skammtur af Eliquis en mælt er fyrir um getur blæðingarhætta barnsins aukist. Eigi blæðingar sér stað getur verið þörf á skurðaðgerð, blóðgjöf eða öðrum meðferðum sem geta snúið við virkni hemla gegn storkupætti Xa.

Ef gleymist að gefa barninu Eliquis

- Ef gleymist að gefa morgunskammtinn skaltu gefa hann um leið og þú manst og hann má gefa um leið og kvöldskammtinn.
- Aðeins má gefa kvöldskammt sem gleymst hefur að gefa sama kvöld. Ekki á að gefa tvo skammta næsta morgun, heldur halda áfram að gefa lyfið eins og venjulega tvisvar á dag eins og ráðlagt er næsta dag.

Ef meira en einn Eliquis skammtur hefur gleymst skal leita ráða hjá lækni barnsins, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef barnið hættir að nota Eliquis

Ekki á að hætta að gefa barninu lyfið nema að höfðu samráði við lækni barnsins því að hættan á myndun blóðtappa getur aukist ef meðferð er hætt of snemma.

Leitið til lækni barnsins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

- **Hafið tafarlaust samband við lækni barnsins** ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum;
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) sem geta valdið: bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. Tíðni þessara aukaverkana er algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þekktar aukaverkanir apixabans til meðferðar við blóðtöppum eða sem forvörn gegn endurkomu blóðtappa í bláæðum eða í blóðinu eru taldar upp hér fyrir neðan. Almennt voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með Eliquis af svipaðri tegund og hjá fullorðnum og aðallega vægar til meðalalvarlegar. Aukaverkanir sem sáust oftast hjá börnum og unglingum voru blóðnasir og óeðlileg blæðing úr leggöngum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr leggöngum;
 - úr nefi.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing:
 - úr tannholdi;
 - blóð í þvagi;
 - marblettir og bólga;
 - úr þörmum eða endaparmi;
 - skærrautt/rautt blóð í hægðum;
 - blæðing eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað;

Hárlos;

- Blóðleysi sem getur valdið þreytu eða fölva;
- Fækkun blóðflagna í blóði barnsins (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- Ógleði (flökurleiki);
- Húðútbrot;
- Kláði;
- Lágþrýstingur sem getur valdið barninu yfirliði eða hröðum hjartslætti;
- Blóðpróf geta sýnt:
 - óeðlilega lifrarstarfsemi;
 - aukningu nokkurra lifrarsíma;
 - hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
 - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol;
 - í maga;
 - í augum;

- í munni;
- úr gyllinæð;
- í munni eða blóð í hráka við hósta;
- í heila eða mænugöngum;
- í lungum;
- í vöðva;
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (regnbogaroði) (*erythema multiforme*);
- Bólga á æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari. Blóðpróf geta sýnt:
 - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT);
 - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi.
- Blæðing í nýra, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til þess að nýrun geti ekki starfað rétt (nýrnakvilli sem tengist segavarnarmeðferð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eliquis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eliquis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apixaban. Hver skammtapoki inniheldur 0,5 mg, 1,5 mg eða 2 mg apixaban.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Kyrni: **laktósi** (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), natríumlárylsúlfat, magnesíumsterat (E470b);
 - Filmuhúð: laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Eliquis inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), tríacetín, rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Eliquis og pakkningastærðir

0,5 mg bleikt kringlótt húðað kyrni í 0,5 mg, 1,5 mg og 2 mg skammtapokum

- Skammtapoki úr álpynnu sem inniheldur eina 0,5 mg einingu af húðuðu kyrni
- Skammtapoki úr álpynnu sem inniheldur þrjár 0,5 mg einingar af húðuðu kyrni
- Skammtapoki úr álpynnu sem inniheldur fjórar 0,5 mg einingar af húðuðu kyrni

Hver askja inniheldur 28 skammtapoka.

Spjald fyrir sjúklinga: upplýsingar um meðhöndlun

Spjald fyrir sjúklinga er að finna í pakkanum með Eliquis, ásamt fylgiseðli eða lækni barnsins kann að afhenda þér svipað kort.

Á spjaldinu eru upplýsingar sem munu gagnast barninu og upplýsa aðra lækna um að barnið noti Eliquis. **Þetta kort skal alltaf fylgja barninu eða umönnunaraðilanum.**

1. Taktu kortið.
2. Aðskildu þann hluta sem er á þínu tungumáli (kortið er með gataða jaðra til að auðvelda þetta).
3. Fylltu út eftirfarandi hluta eða biddu lækni barnsins að gera það:
 - Nafn:
 - Fæðingardagur:
 - Ábending:
 - Þyngd:
 - Skammtur:mg tvisvar á sólarhring
 - Nafn læknis:
 - Símanúmer læknis:
4. Brjóttu kortið saman og láttu það alltaf fylgja barninu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR ELIQUIS HÚÐAÐ KYRNI Í SKAMMTAPOKA

Mikilvægar upplýsingar:

- Leitaðu til lækisins eða lestu fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar um Eliquis.
- Hjá sjúklingum sem mega fá takmarkað magn af vökva má minnka magn þurrmjólkurblöndu eða vatns, en það má ekki vera minna en 2,5 ml.

Skammturinn undirbúinn með skammtapokum



LESID EFTIRFARANDI LEIÐBEININGAR ÁÐUR EN SKAMMTUR ER ÚTBÚINN OG GEFINN.

Það eru 2 leiðir til að blanda og gefa lyfið.

- með **VÖKVA** þar sem notuð er munngjafarsprauta, **eða**
- með **MAT** þar sem notuð er lítil skál og skeið.

Þú þarft mæliglas og munngjafarsprautu (blandað í VÖKVA) **eða** skál og litla skeið (blandað í MAT) til þess að gefa þetta lyf. Þetta er fáanlegt í apóteki, ef þarf.

Aðferð við blöndum skammtapoka í VÖKVA

❑ SKREF 1: Undirbúið það sem til þarf

- Þvoð og þurrkið hendurnar.
- Hreinsið og undirbúið sléttan vinnuflöt.
- Safnið saman því sem til þarf:
 - Skammtapokar (athugið í lyfjaávisuninni hversu mörgum skammtapokum lækinn hefur ávísað til að nota fyrir hvern skammt).
 - Munngjafarsprauta (til að gefa lyfið)
 - Mæliglas (til að blanda lyfið)
 - Lítil skeið (til að blanda lyfið)
 - Lítil skæri (til að opna pokann)
 - Vökvi til að blanda með (notið þurrmjólkurblöndu, vatn eða eplasafa).

Skammtapoki



Lítil skeið

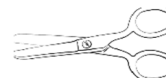


Mæliglas



Munngjafarsprauta

Lítil skæri



❑ SKREF 2: Setjið vökva í mæliglasið

- Setjið u.þ.b. 10 ml (2 teskeiðar) af vökva í mæliglasið.

Varnaðarorð: til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn
MÁ EKKI setja lyfið í pela



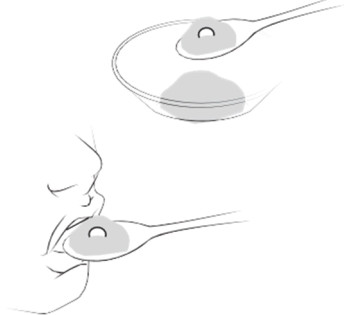
❑ SKREF 3: Sláið létt á skammtapokann og opnið hann

- Sláið létt á skammtapokann til að færa húðað kygnið (húðaðar kygniseiningar) niður á botninn.
- Klippið meðfram punktalínunni á skammtapokanum til að opna hann.



❑ SKREF 4: Tæmið skammtapokann

Aðferð við blöndum skammtapoka í MAT

❑ SKREF 1: Undirbúið það sem til þarf • Þvoið og þurrkið hendurnar. • Hreinsið og undirbúið sléttan vinnuflöt. • Safnið saman því sem til þarf: ○ Skammtapokar (athugið í lyfjaávísuninni hversu mörgum skammtapokum lækinnirinn hefur ávísað til að nota fyrir hvern skammt). ○ Lítil skál (til að blanda lyfið) ○ Lítil skeið (til að blanda lyfið) ○ Lítil skæri (til að opna pokann) ○ Eplamauk	Skammtapoki  Skeið  Eplamauk  Lítil skál  Lítil skæri 
❑ SKREF 2: Undirbúningur fyrir blöndun - Setjið u.þ.b. (15 ml) 1 matskeið af mat í skálina.	
❑ SKREF 3: Sláðið létt á skammtapokann og opnið hann • Sláðið létt á skammtapokann til að færa húðuðu kyrniseiningarnar niður á botninn. • Klippjið meðfram punktalínunni á skammtapokanum til að opna hann.	
❑ SKREF 4: Tæmið skammtapokann • Tæmið húðað kyrnið (húðaðar kyrniseiningar) úr skammtapokanum í skálina. • Strjúkið fingri yfir skammtapokann til að fjarlægja allar húðuðu kyrniseiningarnar.	
❑ SKREF 5: Blöndun • Haldið á litlu skálinni í annarri hendi og notið litla skeið til að hræra húðuðu kyrninu saman við eplamaukið. Húðuðu kyrniseiningarnar þurfa ekki að leysast upp í matnum.	
❑ SKREF 6: Gefið lyfið • Gefið blöndu matar og lyfs með skeið. • Gæti þess að ALLT lyfið og maturinn séu gefin þannig að ekkert lyf verði eftir í skálinni.	

☐ SKREF 7: Þvottur

- **Fleygið** tóma skammtapokanum
- Þvoið glasið, litlu skálina og litlu skeiðina.



Gætið þess að gefa lyfið tafarlaust.