

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ELIQUIS 2,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

Hjælpestoffer:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 51,43 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Gule, runde tabletter præget med 893 på den ene side, og 2½ på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis er 2,5 mg ELIQUIS indtaget oralt 2 gange dagligt. Første dosis skal tages 12-24 timer efter indgrebet.

Lægen kan overveje de potentielle fordele ved tidligere antikoagulering for VTE-profylakse såvel som risikoen for post-operativ blødning, når administrationstidspunktet skal fastsættes inden for denne tidsramme.

Patienter der gennemgår en hofteoperation:

Den anbefalede behandlingsvarighed er 32-38 dage.

Patienter der gennemgår en knæoperation:

Den anbefalede behandlingsvarighed er 10-14 dage.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis af ELIQUIS, skal patienten straks tage denne dosis, og derefter fortsætte med den daglige dosis 2 gange om dagen som før.

Skift fra parenteral antikoagulantia til apixaban (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Da der ikke foreligger klinisk erfaring med patienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller patienter som er i dialyse, anbefales apixaban ikke til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2). Begrænsede kliniske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) indikerer, at plasmakoncentrationer for apixaban er forhøjede hos denne patientpopulation, og derfor skal apixaban anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

ELIQUIS er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

Det kan anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B). Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

Patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT/ASAT > 2 gange øvre normalværdi) eller total bilirubin $\geq 1,5$ x øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske forsøg. Derfor bør ELIQUIS anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Der bør indgå en ALAT-bestemmelse som en del af den normale præ-operative evaluering (se pkt. 4.4).

Legemsvægt

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

ELIQUIS bør ikke anvendes til børn eller unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for lægemidlets sikkerhed og virkning. Der er ingen tilgængelige data.

Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Klinisk signifikant aktiv blødning
- Leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia skal patienter, der tager ELIQUIS, kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning. Det anbefales, at apixaban anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning, herunder: medfødt eller erhvervet koagulationssygdom, aktiv ulcerøs gastrointestinal sygdom, bakteriel endokardit, trombocytopeni, trombocytdefekter, hjerneblødning i anamnesen, svær ukontrolleret hypertension og nylig hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi. Hvis der forekommer en alvorlig blødning skal ELIQUIS seponeres (se pkt. 4.8 og 4.9)

Nedsat nyrefunktion

Da der ikke er nogen klinisk erfaring med patienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller med patienter som er i dialyse, anbefales apixaban ikke til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Begrænsede kliniske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) indikerer, at plasmakoncentrationer for apixaban er forhøjede hos denne patientpopulation, og derfor skal apixaban alene eller i kombination med acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed hos disse patienter på grund af en potentielt øget risiko for blødning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Eldre patienter

Der er kun begrænset klinisk erfaring med ældre patienter, der behandles med både ELIQUIS og acetylsalicylsyre. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed på grund af en potentiel øget risiko for blødning.

Nedsat leverfunktion

ELIQUIS er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)

Det kan anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT/ASAT > 2 gange ULN) eller total bilirubin $\geq 1,5$ x ULN blev ekskluderet fra de kliniske forsøg. Derfor bør ELIQUIS anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Der bør indgå en ALAT-bestemmelse som en del af den normale præ-operative evaluering (se pkt. 4.4).

Interaktion med hæmmere af både cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glycoprotein (P-gp)

Brugen af ELIQUIS frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med kraftige CYP3A4- og P-gp-hæmmere, herunder azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse lægemidler kan øge eksponering til apixaban (se pkt. 4.5) med en faktor 2 eller mere, ved tilstedeværelsen af andre faktorer, der også øger eksponeringen til apixaban (f.eks. alvorligt nedsat nyrefunktion).

Interaktion med både CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig brug af ELIQUIS med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan føre til ca. 50 % reduktion i eksponering til apixaban. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med kraftige induktorer som CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler, der påvirker hæmostase

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder acetylsalicylsyre. Andre trombocytagerationshæmmere eller andre antitrombotiske stoffer anbefales ikke ved samtidig behandling med ELIQUIS (se pkt. 4.5).

Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur

Ved neuroaxial anæstesi (spinal-/epiduralanæstesi) eller spinal-/epiduralpunktur, har patienter, som får behandling med antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Et epiduralt eller intratekalt kateter skal fjernes mindst 5 timer inden den første dosis ELIQUIS gives. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for tegn eller symptomer på neurologiske udfald (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der observeres neurologisk udfald, skal der øjeblikkeligt stilles en

diagnose og behandling skal iværksættes. Før der iværksættes et neuroaxialt indgreb, skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos de patienter, der får antikoagulantia, eller hos de patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprofylakse.

Der er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af apixaban og indlagt intratekalt eller epiduralt kateter. I tilfælde af behov for dette og baseret på PK-data, bør der være et interval på mindst 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstid) fra den sidste apixabandosis til kateteret bliver fjernet, og mindst en dosis bør udelades, før kateteret bliver fjernet. Den næste apixabandosis kan gives mindst 5 timer efter kateteret er blevet fjernet. Som med alle nye antikoagulantika er erfaring med neuraksial blokade begrænset, og apixaban bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved brug af neuraksial blokade.

Hoftefraktur-kirurgi

Virkning og sikkerhed af apixaban er ikke undersøgt i kliniske forsøg hos patienter, som har fået foretaget kirurgisk indgreb på grund af en hoftefraktur. Derfor anbefales det ikke til disse patienter.

Laboratorieparametre

Koagulationsparametrene (f.eks. PT, INR og aPTT) påvirkes som forventet af apixabans virkningsmekanisme. Ændringer i koagulationparametrene ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet (se pkt. 5.1).

Information om hjælpestoffer

ELIQUIS indeholder lactose. ELIQUIS bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af apixaban og ketoconazol (400 mg 1 gang dagligt), som er en kraftig hæmmer af både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling af det gennemsnitlige AUC for apixaban og en stigning på 1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for apixaban. Brugen af ELIQUIS frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp såsom azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der hæmmer apixabans eliminationsveje moderat (CYP3A4 og/eller P-gp), forventes kun at øge plasmakoncentrationen af apixaban i mindre udstrækning. F.eks. øgede Dilitiazem (360 mg 1 gang dagligt), som betragtes som en moderat hæmmer af CYP3A4 og en svag hæmmer af P-gp, middel-AUC for apixaban med en faktor 1,4 og C_{max} med en faktor 1,3. Naproxen (500 mg, enkeltdosis; hæmmer P-gp, men ikke CYP3A4), øgede henholdsvis det gennemsnitlige AUC og C_{max} med en faktor 1,5 og 1,6. Dosisjustering for apixaban er ikke nødvendig ved samtidig behandling med en mindre potent hæmmer af CYP3A4 og/eller P-gp.

CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig indtagelse af apixaban og rifampicin (en kraftig CYP3A4- og P-gp-induktor), medførte et fald i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban på henholdsvis ca. 54 % og 42 %. Samtidig brug af apixaban og andre kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan også medføre et fald i apixabans plasmakoncentrationer. Dosisjustering af apixaban er ikke nødvendig ved samtidig behandling med disse lægemidler, men der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia

Efter samtidig indgivelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og apixaban (enkeltdosis på 5 mg) blev der observeret additiv virkning på anti-faktor Xa-aktiviteten.

På grund af en øget blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.4).

Trombocyttaggregationshæmmere og NSAID

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af apixaban og 325 mg acetylsalicylsyre 1 gang dagligt.

Ved samtidig behandling med apixaban og clopidogrel (75 mg 1 gang dagligt) eller kombinationen af clopidogrel 75 mg og acetylsalicylsyre 162 mg 1 gang dagligt blev der i et fase 1 forsøg ikke set relevant forlængelse af standardiseret blødningstid, trombocyttaggregation, eller koagulationstests (PT, INR eller aPTT) sammenlignet med administration af antitrombolytika uden apixaban.

Naproxen (500 mg), en hæmmer af P-gp, medførte en øgning af det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban på henholdsvis 1,5 gange og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i koagulationstests blev set for apixaban. Naproxens virkning på arachidonsyre-induceret trombocyttaggregation var ikke ændret, og der var ingen klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af apixaban og naproxen.

Til trods for disse fund kan nogle individer have en mere udtalt farmakodynamisk respons, når antitrombolytika gives samtidig med apixaban. ELIQUIS bør anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med NSAID (herunder acetylsalicylsyre), da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen. En signifikant øget blødningsrisiko er blevet rapporteret med trippelkombinationen apixaban, acetylsalicylsyre og clopidogrel i et klinisk studie med patienter med akut koronart syndrom. Lægemidler forbundet med alvorlig blødning anbefales ikke til samtidig brug med ELIQUIS, herunder; ufraktionerede hepariner og heparinderivater (herunder lavmolekylære hepariner (LMWH), Faktor Xa-hæmmende oligosaccharider (f.eks. fondaparinux), direkte trombin II hæmmere (f.eks. desirudin), trombolytika, GPIIb/IIIa-receptor antagonist, thienopyridiner (f.eks. clopidogrel), dipyridamol, dextran, sulfinpyrazon, vitamin-K antagonist og andre orale antikoagulanter.

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når apixaban blev givet samtidigt med atenolol eller famotidin. Samtidig behandling med apixaban 10 mg og atenolol 100 mg viste ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for apixaban. Efter samtidig administration af de to lægemidler var det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban 15 % og 18 % lavere, end når det blev administreret alene. Administration af apixaban 10 mg og famotidin 40 mg havde ingen effekt på AUC og C_{max} for apixaban.

Apixabans virkning på andre lægemidler

In vitro apixaban forsøg viste ingen hæmmende effekt på aktiviteten af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og svag hæmmende effekt på aktiviteten af CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ved koncentrationer, der er signifikant højere end maksimal plasmakoncentration observeret hos patienter. Apixaban inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en koncentration på op til $20 \mu M$. Derfor forventes apixaban ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidig indgivet lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. Apixaban er ikke en signifikant hæmmer af P-gp.

I nedenstående forsøg med raske forsøgspersoner sås ingen betydelig ændring i farmakokinetikken af digoxin, naproxen eller atenolol.

Digoxin: Samtidig indgivelse af apixaban (20 mg 1 gang dagligt) og digoxin (0,25 mg 1 gang dagligt), et P-gp substrat, påvirkede ikke digoxins AUC eller C_{max} . Derfor hæmmer apixaban ikke P-gp-medieret substrattransport.

Naproxen: Samtidig indgivelse af en enkelt dosis apixaban (10 mg) og naproxen (500 mg), som er et almindelig anvendt NSAID, påvirkede ikke naproxens AUC eller C_{max} .

Atenolol: Samtidig indgivelse af en enkelt dosis apixaban (10 mg) og atenolol (100 mg), som er en almindelig beta-blokker, påvirkede ikke atenolols AUC eller C_{max} .

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om brugen af apixaban hos gravide kvinder. Dyreforsøg har hverken vist direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet. Apixaban bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke om apixaban eller dets metaboliter udskilles i modermælken. Tilgængelige data fra dyreforsøg har vist, at apixaban udskilles i mælk. I rottemælk blev der set et højt mælk/maternal plasma-ratio (C_{max} omkring 8, AUC omkring 30), hvilket muligvis skyldes aktiv transport til modermælken. En risiko for nyfødte og spædbørn kan ikke udelukkes.

Der bør træffes beslutning om ophør af amning eller at ophøre/fravælge apixaban-terapi.

Fertilitet

Forsøg på dyr der blev doseret med apixaban viste ingen effekt på fertiliteten. Hos afkom af hunkøn til drægtige rotter behandlet med apixaban blev der dog set en nedsat parringsfrekvens og fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

ELIQUIS påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved apixaban er blevet evalueret i 1 fase II- og 3 fase III-forsøg omfattende 5.924 patienter, som fik en større ortopædkirurgisk operation i underekstremiteterne (elektiv hofte- eller knæalloplastik) og behandling med apixaban 2,5 mg 2 gange dagligt i op til 38 dage.

I alt oplevede 11% af patienterne behandlet med apixaban 2,5 mg 2 gange dagligt bivirkninger. Som med andre antikoagulantia kan der opstå blødning under behandlingen med apixaban i tilfælde af relaterede risikofaktorer som f.eks. vævslæsioner, som er tilbøjelige til at bløde. Almindelige bivirkninger omfattede anæmi, blødning, kontusion og kvalme. Bivirkningerne skal fortolkes i kirurgisk sammenhæng.

Bivirkningerne i 1 fase II- og de 3 fase III-forsøg er anført i tabel 1 efter organklassifikation (MedDRA) og hyppighed.

Tabel 1: Bivirkninger hos patienter, som har gennemgået elektiv hofte- eller knæalloplastik

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
<i>Blod og lymfesystem</i>		
Anæmi (herunder postoperativ og hæmorrhagisk anæmi og respektive laboratorieparametre)	Trombocytopeni (herunder fald i trombocytal)	
<i>Immunsystemet</i>		
		Overfølsomhed
<i>Øjne</i>		
		Blødning i øjet (herunder konjunktival blødning)
<i>Vaskulære sygdomme</i>		
Blødning (herunder hæmatom og vaginal og uretral blødning)	For lavt blodtryk (herunder hypotension i forbindelse med indgrebet)	
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
	Epistaxis	Hæmoptyse
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
Kvalme	Gastrointestinal blødning (herunder hæmatemese og melæna), hæmatokesi	Rektalblødning, gingival blødning
<i>Lever og galdeveje</i>		
	Stigning i transaminaser (herunder stigning i alanin-aminotransferase og abnorm alanin-aminotransferase), stigning i aspartat-aminotransferase, stigning i gamma-glutamyltransferase, abnorme leverfunktionsprøver, stigning i basisk phosphatase, forhøjet bilirubin i blodet	
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		
		Muskelblødning
<i>Nyrer og urinveje</i>		
	Hæmaturi (herunder respektive laboratorieparametre)	
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>		
Kontusion	Blødning efter operationen (herunder hæmatom efter operationen, blødning i operationssår, hæmatom efter karpunktur og blødning omkring kateter), sårsekretion, blødning fra operationsstedet (herunder hæmatom ved operationsstedet), operativ blødning	

Som med alle antikoagulantia kan brugen af ELIQUIS være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra væv eller organer, hvilket kan forårsage posthæmorrhagisk anæmi. Tegn, symptomer og sværhedsgrad vil variere alt efter stedet og graden eller omfanget af blødningen (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.9 Overdosering

Der findes ingen antidot til ELIQUIS. Overdosering af apixaban kan resultere i højere risiko for blødning. I tilfælde af hæmorrhagiske komplikationer skal behandlingen stoppes og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase eller transfusion med frisk frosset plasma, bør overvejes.

I kontrollerede kliniske forsøg havde oralt indgivet apixaban til raske personer i doser op til 50 mg dagligt i 3-7 dage (25 mg 2 gange dagligt i 7 dage eller 50 mg 1 gang dagligt i 3 dage) [10 gange den anbefalede maksimale daglige dosis til mennesker] blev der ikke set kliniske relevante bivirkninger.

Et præklinisk forsøg med hunde viste, at oral indgivelse af aktivt kul op til 3 timer efter indgivelse af apixaban nedsatte eksponeringen til apixaban. Aktivt kul kan derfor overvejes ved behandling af overdosering med apixaban.

Hvis en livstruende blødning ikke kan kontrolleres med ovennævnte midler, kan indgivelse af rekombinant faktor VIIa overvejes. Endnu er der dog ingen erfaring med brugen af rekombinant faktor VIIa til personer i behandling med apixaban. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af responset på behandlingen af blødningen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: {endnu ikke tildelt}, ATC-kode: <endnu ikke tildelt>

Virkningsmekanisme

Apixaban er en potent, oral, reversibel, direkte og yderst selektiv faktor Xa-hæmmer. Antitrombin III er ikke nødvendig for antitrombotisk aktivitet. Apixaban hæmmer frit og fibrinbundet faktor Xa samt protrombinaseaktivitet. Apixaban har ingen direkte effekt på trombocyttaggregationen, men hæmmer indirekte trombocyttaggregationen induceret af trombin. Ved at hæmme faktor Xa forhindrer apixaban dannelsen af trombin og udviklingen af tromber. Prækliniske forsøg med apixaban i dyremodeller har vist en antitrombotisk effekt som led i forebyggelsen af arteriel- og venøs trombose ved doser der bevarede hæmostase.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske effekt af apixaban afspejler virkningsmekanismen (FXa-hæmning). Som et resultat af FXa-hæmningen forlænger apixaban koagulationstiden (protrombintiden (PT), INR og den aktiverede partielle tromboplastintid (aPPT)). Ændringerne i koagulationstests resultaterne ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til vurdering af apixabans farmakodynamiske effekt.

Apixaban udviser også anti-faktor Xa-aktivitet, afspejlet ved reduktion i faktor Xa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti faktor Xa-prøvesæt, resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige prøvesæt. Der foreligger kun data fra kliniske forsøg for Rotachrom Heparin kromogen analysen og resultaterne er vist nedenfor. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en tæt direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af apixaban, som når de maksimale værdier på tidspunktet for apixabans maksimale plasmakoncentrationer. Sammenhængen mellem apixabans plasmakoncentration og anti-faktor Xa-aktivitet er lineær over et bredt dosisinterval for apixaban, og Rotachrom analysens præcision ligger inden for de acceptable grænser for anvendelse i et klinisk laboratorium. De observerede dosis- og koncentrationsrelaterede ændringer efter indgivelse af apixaban er mere udtalte og mindre varierende for anti-faktor Xa-aktivitet sammenlignet med koagulationstidsanalyserne.

Den forventede højeste og laveste steady-state anti-faktor Xa-aktivitet efter indgivelse af en dosis apixaban på 2,5 mg 2 gange dagligt er henholdsvis 1,3 IE/ml (5./95. percentil 0,67-2,4 IE/ml og 0,84 IE/ml (5./95. Percentil 0,37-1,8 IE/ml, hvilket viser et udsving mindre end 1,6 gange mellem højeste og laveste anti-faktor Xa-aktivitet i doseringsintervallet.

Selv om behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig kontrol af eksponeringen til apixaban, kan Rotachrom® anti-faktor Xa-analysen være nyttig i særlige situationer, hvor kendskabet til

eksponeringen til apixaban kan hjælpe med til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosis eller akut kirurgi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske program for apixaban blev udformet til at påvise apixabans virkning og sikkerhed i forebyggelsen af VTE i et bredt udvalg af voksne patienter, som fik elektiv hofte- og knæalloplastik. I alt 8.464 patienter blev randomiseret til 2 pivotale, dobbeltblindede, multinationale forsøg, hvor apixaban 2,5 mg indgivet oralt 2 gange dagligt (4.236 patienter) blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg 1 gang dagligt (4.228 patienter). Af det samlede antal patienter var 1.262 patienter (618 i apixaban-gruppen) i alderen 75 år eller ældre, 1.004 patienter (499 i apixaban-gruppen) havde lav legemsvægt (≤ 60 kg), 1.495 patienter (743 i apixaban-gruppen) havde BMI ≥ 33 kg/m², og 415 patienter (203 i apixaban-gruppen) havde moderat nedsat nyrefunktion.

ADVANCE-3-forsøget omfattede 5.407 patienter, som fik elektiv hoftealloplastik, og ADVANCE-2-forsøget omfattede 3.057 patienter, som fik elektiv knæalloplastik. Patienterne fik enten apixaban 2,5 mg apixaban indgivet oralt 2 gange dagligt eller enoxaparin 40 mg indgivet subkutant 1 gang dagligt. Første dosis apixaban blev givet 12-24 timer efter operationen, hvorimod enoxaparin blev givet 9-15 timer før operationen. Både apixaban og enoxaparin blev givet i 32-38 dage i ADVANCE-3-forsøget og i 10-14 dage i ADVANCE-2-forsøget.

Baseret på patientjournaler for den undersøgte population i ADVANCE-3 og ADVANCE-2 (8.464 patienter) havde 46 % hypertension, 10 % hyperlipidæmi, 9 % diabetes og 8 % iskæmisk hjertesygdom.

Sammenlignet med enoxaparin havde apixaban en statistisk superior reduktion i det primære endepunkt (kombination af alle VTE/alle dødsårsager), og i det alvorlige VTE-endepunkt (kombination af proksimal DVT, ikke-fatal PE og VTE-relateret død), ved både elektiv hofte- eller knæalloplastik (se tabel 2).

Tabel 2: Resultater for virkning fra pivotale fase III-forsøg

Forsøg	ADVANCE-3 (hofte)			ADVANCE-2 (knæ)		
Behandling Dosis Behandlingsvarighed	Apixaban 2,5 mg oralt 2 gange dagligt 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc 1 gang dagligt 35 ± 3 d	p- værdi	Apixaban 2,5 mg oralt 2 gange dagligt 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc 1 gang dagligt 12 ± 2 d	p- værdi
Total VTE/alle dødsårsager						
Antal tilfælde/patienter Forekomst	27/1949 1,39 %	74/1917 3,86 %	< 0,00 01	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,00 01
Relativ risiko 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Alvorlig VTE						
Antal tilfælde/patienter Forekomst	10/2199 0,45 %	25/2195 1,14 %	0,0107	13/1195 1,09 %	26/1199 2,17 %	0,0373
Relativ risiko 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Sikkerhedsendepunkter for alvorlig blødning (kombination af alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNM) og alle blødninger) viste samme hyppighed for patienter behandlet med apixaban 2,5 mg som for patienter behandlet med enoxaparin 40 mg (se tabel 3). Alle blødningskriterierne inkluderede blødning i operationssåret.

Tabel 3: Blødningsresultater fra pivotal fase III-forsøg*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg oralt 2 gange dagligt 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc 1 gang dagligt 35 ± 3 d	Apixaban 2.5 mg oralt 2 gange dagligt 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc 1 gang dagligt 12 ± 2 d
Alle behandlede	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Behandlingsperiode ¹				
Alvorlige	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatale	0	0	0	0
Alvorlige + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alle	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Behandlingsperiode efter operation ²				
Alvorlige	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatale	0	0	0	0
Alvorlige + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alle	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Alle blødningskriterierne inkluderer blødning i operationssåret

1 Omfatter hændelser efter første dosis af enoxaparin (før operation)

2 Omfatter hændelser efter første dosis af apixaban (efter operation)

Den samlede forekomst af bivirkninger som blødning, anæmi og transaminase-abnormiteter (feks. alanin aminotransferase-niveauer) var numerisk lavere hos patienter, der fik apixaban sammenlignet med enoxaparin i fase II- og fase III-forsøgene med elektiv hofte- eller knæalloplastik.

I knæalloplastik studiet blev der i løbet af den tilsigtede behandlingsperiode observeret 4 tilfælde af lungeembolier (PE) i apixabangruppen og ingen tilfælde i enoxaparingruppen. Man kender ikke årsagen til det højere antal tilfælde af PE.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at indsende resultater af forsøg med ELIQUIS i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population for venøs og arteriel embolisme og trombose (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed for apixaban er ca. 50 % ved en dosis på op til 10 mg. Apixaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 3-4 timer efter indtagelsen af tabletten. Indtagelse af mad påvirker ikke apixabans AUC eller C_{max} efter en dosis på 10 mg. Apixaban kan tages sammen med eller uden mad.

Apixabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær med dosis proportionale stigninger i eksponeringen til apixaban ved doser op til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg apixaban ses en faldende biotilgængelighed forårsaget af opløsningsbegrænset absorption. Variationen i apixabans eksponeringsparameter er lav til moderat på ca. 20 % CV og ca. 30 % CV for henholdsvis den intra-individuelle og inter-individuelle variation.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos mennesker er ca. 87 %. Fordelingsvolumen (V_{ss}) er ca. 21 l.

Biotransformation og elimination

Apixaban har flere udskillelsesveje. Af en apixabandosis administreret til mennesker bliver ca. 25 % udskilt som metabolitter, hvoraf det meste bliver udskilt med fæces. Den renale udskillelse af apixaban er på ca. 27 % af total clearance. I kliniske og non-kliniske forsøg er det endvidere set at apixaban udskilles via galden og gennem intestinalekskretion.

Apixaban har en total clearance på ca. 3,3 liter/time og en halveringstid på ca. 12 timer.

Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved O-demetylering og hydroxylering af 3-oxopiperidinyl-delen. Apixaban metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4/5 og i mindre grad via CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Umdannet apixaban er hovedstoffet i humant plasma, idet der ikke findes nogen aktive cirkulerende metabolitter. Apixaban er et substrat for transportproteinerne P-gp og brystcancer-resistensprotein (BCRP).

Nedsat nyrefunktion

Der var ingen påvirkning af nedsat nyrefunktion på den maksimale koncentration af apixaban. Stigning i eksponeringen til apixaban var korreleret til reduktionen i nyrefunktionen (vurderet ved måling af kreatininclearance). Hos personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min.), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min.) og svært (kreatininclearance 15-29 ml/min.) nedsat nyrefunktion sås en stigning i plasmakoncentrationerne af apixaban (AUC) på henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med personer med normal kreatininclearance. Nedsat nyrefunktion havde ingen indflydelse på forholdet mellem apixabans plasmakoncentrationer og anti-FXa-aktiviteten.

Nedsat leverfunktion

I et forsøg, hvor 8 patienter med mild nedsat leverfunktion (Child Pugh A score 5 (n = 6) og score 6 (n = 2)), og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B score 7 (n = 6) og score 8 (n = 2)), blev sammenlignet med 16 raske forsøgspersoner, blev der ikke set nogen ændring i farmakokinetik og farmakodynamik ved engangsdosering af apixaban 5 mg hos patienter med nedsat leverfunktion. Ændringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignelige mellem gruppen af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion og gruppen af raske forsøgspersoner.

Ældre

Ældre patienter (over 65 år) havde højere plasmakoncentrationer end yngre patienter, idet deres gennemsnitlige AUC-værdier var cirka 32 % højere.

Køn

Eksponering til apixaban var ca. 18 % højere hos kvinder end hos mænd.

Etniske og race forskelle

Resultater fra fase I-forsøg viste ingen tydelige forskelle mellem hvide/kaukasiske, asiater og sorte/afroamerikanske patienter, hvad angår apixabans farmakokinetik. Fund fra en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter, som fik apixaban efter elektiv hofte- eller knæalloplastik stemmer overens med resultater fra fase I-forsøget.

Forskellige vægtkategorier

Sammenlignet med eksponering til apixaban hos personer med legemsvægt på 65-85 kg, sås en ca. 30 % lavere eksponering hos personer med legemsvægt på > 120 kg, og ved legemsvægt på < 50 kg sås en ca. 30 % højere eksponering.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem apixabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-enderpunkter (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (0,5-50 mg). Forholdet mellem plasmakoncentrationen af apixaban og anti-faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet ved en lineær model. Resultaterne af PK/PD-forholdet hos patienter, der fik apixaban efter elektiv hofte- eller knæalloplastik, er i overensstemmelse med resultatet hos raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet og udvikling. Hos drægtige rotter behandlet med apixaban ses dog en nedsat parring og fertilitet. Disse virkninger er dog minimale og er kun set ved niveauer, der overgår maksimal human eksponering, og det har derfor kun mindre betydning ved klinisk brug.

De mest betydningsfulde effekter i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser var relateret til apixabans farmakodynamiske virkning på blodkoagulationsparametre. I toksicitetsstudier blev der påvist ringe eller ingen øget blødningstendens. Da dette imidlertid kan skyldes en lavere sensitivitet hos de præ-kliniske arter sammenlignet med mennesker, bør dette resultat tolkes med forsigtighed, når det ekstrapoleres til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactose, vandfrit

Mikrokrystalinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin (E1518)

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette produkt kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu-PVC/PVDC blister med 10 filmovertrukne tabletter. Pakninger med 10, 20 og 60.

Alu-PVC/PVDC perforeret enkeltdosisblister med 60x1 filmovertrukket tablet eller 100x1 filmovertrukket tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

<DD,MM,ÅÅÅÅ> <DD, måned, ÅR>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**

- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italien

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen, Modul 1.8.1, er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 6,0, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ELIQUIS 2,5 mg fillovertrukne tabletter
Apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukken tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 fillovertrukne tabletter
20 fillovertrukne tabletter
60 fillovertrukne tabletter
60 x 1 fillovertrukken tablet
100 x 1 fillovertrukken tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/0/00/000/000

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

ELIQUIS 2,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

PVC/PVDC blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ELIQUIS 2,5 mg filmovertrukne tabletter
apixaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ELIQUIS 2,5 mg filmovertrukne tabletter apixaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide
- Lægen har ordineret ELIQUIS til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage ELIQUIS
3. Sådan skal De tage ELIQUIS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ELIQUIS indeholder det aktive stof apixaban og tilhører en gruppe medicin, som kaldes blodfortyndende medicin. Denne medicin medvirker til at forebygge blodpropper ved at blokere Faktor Xa, som er en vigtig komponent i dannelsen af blodpropper.

Efter en operation i hoften eller knæet kan De have en større risiko for at udvikle blodpropper i blodårerne i benene. Dette kan medføre, at benene svulmer op med eller uden smerter. Hvis en blodprop bevæger sig fra benet til lungerne, kan det medføre åndenød med eller uden bryst smerter. Denne tilstand (blodprop i lungen) kan være livstruende og kræver omgående lægehjælp.

ELIQUIS bruges specifikt til voksne for at forebygge dannelsen af blodpropper efter hofte- og knæoperationer.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE ELIQUIS

Tag ikke ELIQUIS

- hvis De er **overfølsom** (allergisk) over for apixaban eller over for et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De **bløder kraftigt**
- hvis De lider af en **leversygdom**, som medfører en øget risiko for blødning (hepatisk koagulationssygdom)

Vær ekstra forsigtig med at tage ELIQUIS

Fortæl det til lægen, før De tager ELIQUIS

- hvis De har en **øget risiko for blødning**, som f.eks.
 - **blødningsforstyrrelser**, herunder tilstande med nedsat blodplade-aktivitet
 - **aktivt sår eller nyligt sår** i maven eller tarmene
 - **infektion i hjertet** (bakteriel endocardit)
 - **nylig hjerneblødning** (hæmoragisk slagtilfælde)
 - **meget højt blodtryk**, som ikke er reguleret med medicin
 - **nylig operation i hjernen, rygsøjlen eller øjnene**

- hvis De har en **alvorlig nyresygdom eller hvis De er i dialyse**
- hvis De har en **leversygdom eller tidligere har haft en leversygdom**
Deres læge vil undersøge Deres leverfunktion, før De tager ELIQUIS og det vil blive anvendt med forsigtighed til patienter med tegn på ændringer i leverfunktionen.
- **hvis De har fået lagt et kateter eller en injektion i rygsøjlen** (en epidural injektion til bedøvelse eller smertelindring), vil lægen fortælle Dem, at De først skal ELIQUIS 5 timer eller længere efter kateteret er fjernet.

Børn og unge

ELIQUIS kan ikke anbefales til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Visse lægemidler kan øge virkningen af ELIQUIS, og andre kan nedsætte virkningen. Lægen vil beslutte, om De skal behandles med ELIQUIS, når De tager disse lægemidler, og hvor tæt De skal holdes under observation.

Følgende lægemidler kan øge virkningen af ELIQUIS og øge risikoen for uønsket blødning.

- visse former for **medicin mod svampeinfektioner** (ketoconazol etc.)
- visse former for **virushæmmende medicin mod HIV/AIDS** (f.eks. ritonavir)
- anden **medicin til forebyggelse af blodpropper** (f.eks. enoxaparin etc.)
- **betændelsehæmmende eller smertestillende medicin** (f.eks. aspirin eller naproxen)
- **medicin mod for højt blodtryk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af ELIQUIS til at forebygge dannelsen af blodpropper.

- **medicin til forebyggelse af epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin etc.)
- **perikum** (et naturlægemiddel som bruges mod depression)
- **medicin til behandling af tuberkulose eller andre infektioner** (f.eks. rifampicin)

Brug af ELIQUIS sammen med mad og drikke

ELIQUIS kan tages sammen med eller uden mad.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Virkningen af ELIQUIS under graviditeten og på det ufødte barn kendes ikke. De bør ikke tage ELIQUIS, hvis De er gravid. **Kontakt straks Deres læge**, hvis De bliver gravid under behandlingen med ELIQUIS.

Det vides ikke, om ELIQUIS passerer over i modermælken. Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager denne medicin, mens De ammer. De vil råde Dem til enten at holde op med at amme, eller til ikke at tage ELIQUIS.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ELIQUIS har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Eliquis

Tabletten indeholder lactose (en type sukker). Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De ikke tåler visse typer sukker, skal De kontakte lægen, før De tager ELIQUIS.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ELIQUIS

Tag altid ELIQUIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 1 tablet 2 gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen. Forsøg at tage tabletterne på de samme tidspunkter hver dag for nemmere at huske at tage dem.

Tag den første tablet 12-24 timer efter operationen.

Tabletten synkes med et glas vand.

Tag derefter 1 tablet 2 gange om dagen hver dag, så længe lægen har anvist det.

Behandlingens varighed

Hvis De har gennemgået en større **hofte**operation, skal De sædvanligvis tage tabletterne i 32-38 dage. Hvis De har gennemgået en større **knæ**operation, skal De sædvanligvis tage tabletterne i 10-14 dage.

Hvis De har taget for meget ELIQUIS

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget en større dosis ELIQUIS end foreskrevet. Tag pakningen med, også selv om der ikke er flere tabletter tilbage.

Hvis De tager mere ELIQUIS end anbefalet, øges risikoen for blødning. Hvis der opstår blødning, kan det være nødvendigt med operation eller blodtransfusion.

Hvis De har glemt at tage ELIQUIS

- tag tabletten så snart De kommer i tanke om det og:
- tag den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt
- fortsæt som normalt

Spørg lægen eller på apoteket, **hvis De er i tvivl om, hvad De skal gøre, eller har glemt mere end 1 dosis.**

Hvis De holder op med at tage ELIQUIS

De bør ikke holde op med at tage ELIQUIS uden først at have talt med Deres læge, da risikoen for udvikling af en blodprop kan være større, hvis De stopper behandlingen for tidligt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

ELIQUIS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

ELIQUIS kan medføre blødninger, som muligvis kan være livstruende. Blødningerne er ikke nødvendigvis synlige, og kan muligvis føre til blodmangel (et lavt antal blodlegemer, som kan medføre træthed eller blegthed).

Hyppigheden af bivirkninger er angivet nedenfor som følger:

- Meget almindelige: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter
- Almindelige: forekommer hos 1 til 10 ud af 100 patienter
- Ikke almindelige: forekommer hos 1 til 10 ud af 1.000 patienter
- Sjældne: forekommer hos 1 til 10 ud af 10.000 patienter

- Meget sjældne: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter
- Ikke kendt: hyppigheden kan ikke fastslås ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger

- Blodmangel (anæmi) som kan medføre træthed eller bleghed
- Blødning, herunder:
 - blod i urinen (urinen farves lyserød eller rød)
 - blå mærker og hævelser
 - blødning fra skeden
- Kvalme

Ikke almindelige bivirkninger

- Nedsat antal blodplader (hvilket kan påvirke blodets evne til at størkne)
- Blødning, herunder:
 - blødning efter operation herunder blå mærker og hævelse, udsivning af blod eller væske fra operationssåret (sårsekret)
 - blødning i maven, tarmen eller blod i afføringen
 - blod i urinen påvist ved en laboratorieprøve
 - blødning fra næsen
- Lavt blodtryk som kan få Dem til at føle Dem svag, eller få pulsen til at stige
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunktion
 - en stigning i visse leverenzzymer
 - en stigning i bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan medføre gulligfarvning af hud og øjne.

Sjældne bivirkninger

- Overfølsomhedsreaktioner (allergi) som kan medføre: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge og/eller halsen, og vejrtrækningsbesvær. **De skal straks kontakte Deres læge**, hvis De oplever nogen af disse symptomer.
- Blødning:
 - i en muskel
 - i øjnene
 - fra gummerne og blod i spyttet i forbindelse med hoste
 - fra endetarmen

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ELIQUIS efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet bør De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ELIQUIS indeholder:

- Aktivt stof: apixaban. Hver tablet indeholder 2,5 mg apixaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: **vandfri lactose**, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat (E470b).
 - Filmovertræk: **lactosemonohydrat**, hypromellose (E464), titandioxid (E171), triacetin, gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er gule, runde og mærket med "893" på den ene side og "2½" på den anden side.

De fås i enkeltdosis blisterpakninger med 10, 20 eller 60 filmovertrukne tabletter. Blisterpakninger med 60 og 100 filmovertrukne tabletter til hospitalsbrug kan også fås. Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italien

Hvis De vil have yderligere oplysninger om ELIQUIS, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 372 6827 400

España

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

France

Bristol-Myers Squibb Sarl
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere information om ELIQUIS på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.