

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eliquis 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg apiksabaania.

Apuaineet:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 51,43 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 893 ja toiselle puolelle 2½.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Eliquis-valmisteen suositeltu annos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna. Aloitusannos tulee ottaa 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

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

#### Potilaat, joille tehdään lonkan tekonivelleikkaus

Suositteluhoitoaika on 32–38 vuorokautta.

#### Potilaat, joille tehdään polven tekonivelleikkaus

Suositteluhoitoaika on 10–14 vuorokautta.

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

Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulaanteista apiksabaaniin (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavasta suunnitellusta annoksesta (ks. kohta 4.5).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vähäiset kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista osoittavat, että näissä potilaissa plasman apiksabaanipitoisuus on suurentunut (ks. kohta 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava apiksabaanin annossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini  $\geq 1,5$  x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Eliquis-valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). ALAT-arvon määrittäminen tulee olla osa leikkausta edeltävää arviointia (ks. kohta 4.4).

#### Kehonpaino

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

#### Sukupuoli

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

#### Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Pediatriset potilaat

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

#### Antotapa

Suun kautta.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

#### Verenvuotoriski

Muiden antikoagulanttien tavoin, Eliquis-valmistetta ottavia potilaita on seurattava huolellisesti verenvuodon merkkien varalta. Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi käytettäessä Eliquis-tabletteja tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski, kuten: synnynnäinen tai hankinnainen verenvuotohäiriö; aktiivinen, haavainen ruoansulatuskanavansairaus; bakteeriendokardiitti; trombosytopenia; trombosyyttihäiriöt; aiemmin sairastettu verenvuotoinen aivohalvaus; vaikea hypertensio, joka ei ole hoitotasapainossa; ja äskettäinen aivo-, selkä- tai silmäleikkaus. Eliquis-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee voimakasta verenvuotoa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

### Munuaisten vajaatoiminta

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

Vähäiset kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista osoittavat, että näissä potilaissa plasman apiksabaanipitoisuus on suurentunut. Koska verenvuotoriski voi siis olla suurentunut, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tällaisille potilaille joko yksinään tai yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

### Iäkkäät potilaat

Kliininen kokemus iäkkäistä potilaista, jotka ovat saaneet samanaikaisesti Eliquis-valmistetta ja asetyylisalisyylihappoa, on vähäistä. Tämän lääkeyhdistelmän käytössä on oltava varovainen, koska se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.

### Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini  $\geq$  1,5 x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Eliquis-valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2). ALAT-arvon määrittäminen tulee olla osa leikkausta edeltävää arviointia.

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

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

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

Eliquis-valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijien (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa pienentää apiksabaanialtistusta noin 50 %. Voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijien samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

### Yhteisvaikutukset muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkeaineiden kanssa

Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID), asetyylisalisyylihappo mukaan lukien. Muita trombosyyttiaggregaation estäjiä tai muita antitromboottisia lääkeaineita ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti Eliquis-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

### Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riski, kun käytetään neuraksiaalista puudutusta (spinaali-/epiduraalipuudutus) tai spinaali-/epiduraalipunktiota. Postoperatiivinen kestoepiduraalikatetrin käyttö tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden

samanaikainen käyttö saattaa lisätä näiden tapahtumien riskiä. Kestoepiduraalikatetri tai -intratekaalikatetri on poistettava vähintään 5 tuntia ennen ensimmäisen Eliquis-annosta. Riskiä voi myös lisätä traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous, suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat tarpeen. Lääkärin on ennen selkäydinkanavaan kohdistuvaa toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty ja riski potilaille, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan hyytymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina.

Apiksabaanin käytöstä kestointratekaalikatetrin tai kestoepiduraalikatetrin kanssa ei ole kliinistä kokemusta. Tapauksissa, joissa se on tarpeen, tulee farmakokineettisiin tietoihin perustuen, viimeisen apiksabaaniannoksen ottamisesta kuluu vähintään 20–30 tuntia (ts. 2 x puoliintumisaika) ennen kuin katetri poistetaan. Ennen katetrin poistamista tulee vähintään yksi apiksabaaniannos jättää ottamatta. Seuraava apiksabaaniannos voidaan antaa aikaisintaan 5 tunnin kuluttua katetrin poiston jälkeen. Kuten kaikilla uusilla antikoagulanttivalmisteilla neuraksiaaliseen salpaukseen liittyvä kokemus on rajallinen ja erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, jos apiksabaania käytetään neuraksiaalisen salpauksen yhteydessä.

#### Lonkkamurtuman leikkaus

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

#### Laboratoriotutkimukset

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

#### Tietoa apuaineista

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

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

#### CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjän ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni 2-kertaiseksi ja apiksabaanin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo suureni 1,6-kertaiseksi. Eliquis-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri) (ks. kohta 4.4).

Kohtalaisesti apiksabaanin eliminaatioreittejä, CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä estävien vaikuttavien aineiden odotetaan suurentavan apiksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisemmässä määrin. Esimerkiksi diltiatseemi (360 mg kerran vuorokaudessa), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n ja heikkona P-gp:n estäjänä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi. Naprokseeni (500 mg:n kerta-annos), joka on P-gp:n mutta ei CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti vähemmän voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien kanssa.

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

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijan rifampisiinin kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni suunnilleen 54 % ja keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo suunnilleen 42 %. Apiksabaanin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusioijien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai

mäkikuisma) kanssa saattaa myös pienentää apiksabaanin pitoisuutta plasmassa. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa, mutta voimakkaiden sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Antikoagulantit

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla antikoagulanteilla (ks. kohta 4.4).

#### Trombosyyttiaggregaation estäjät ja tulehduskipulääkkeet

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

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti klopidogreelin (75 mg kerran vuorokaudessa) kanssa tai klopidogreelin (75 mg) ja asetyylisalisylihapon (162 mg) yhdistelmän kanssa kerran vuorokaudessa, ei vaiheen 1 tutkimuksissa havaittu merkittävää standardoidusti määritettyä vuotoajan pidentymistä, verihituleiden aggregaation lisääntymistä tai hyytymistutkimusten tulosten (PT, INR ja APTT) muutoksia verrattuna verihitulelääkkeiden antoon ilman apiksabaania.

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

Näistä löydöksistä huolimatta farmakodynaaminen vaste verihituleiden toimintaa estävien aineiden ja apiksabaanin yhteisannolle voi joillakin yksilöillä olla huomattavampi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Eliquis-valmistetta potilaille, jotka saavat samanaikaista hoitoa tulehduskipulääkkeillä (mukaan lukien asetyylisalisylihappo), koska nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä. Kun sepelvaltimotautikohtauspotilaille annettiin kliinisessä tutkimuksessa kolmoislääkehoitoa apiksabaanilla, asetyylisalisylihapolla ja klopidogreelillä, verenvuotoriskin ilmoitettiin suurentuvan merkittävästi. Lääkeaineita, joiden käyttöön liittyy vakavan verenvuodon riski, ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti apiksabaanin kanssa. Tällaisia lääkeaineita ovat esim. fraktioimattomat hepariinit ja hepariinijohdokset (mukaan lukien pienimolekyyliset hepariinit (LMWH)), tekijä Xa:ta estävät oligosakkaridit (esim. fondaparinuxi), suorat trombiini II:n estäjät (esim. desirudiini), trombolyyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, tienopyridiinit (kuten klopidogreeli), dipyridamoli, dekstraani, sulfiinipyratsoni, K-vitamiiniantagonistit ja muut oraaliset antikoagulantit.

#### Muut samanaikaiset hoidot

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

#### Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

*In vitro* tutkimuksissa apiksabaanin ei todettu estävän CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n toimintaa ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ja sen todettiin estävän vain heikosti CYP2C19:n toimintaa ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ), kun pitoisuudet olivat merkittävästi suurempia kuin potilailla todetut huippupitoisuudet plasmassa. Apiksabaani ei indusoinut CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5:n toimintaa, kun pitoisuudet olivat korkeintaan  $20 \mu M$ . Apiksabaanin ei siksi oleteta

muuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden metabolista puhdistumaa, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä. Apiksabaani ei ole merkittävä P-gp:n estäjä.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Apiksabaanin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Apiksabaanin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö apiksabaani tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet apiksabaanin erittyvän maitoon. Rotan maidossa todettiin korkea maidon ja emon plasman pitoisuuksien välinen suhde ( $C_{max}$  oli suunnilleen 8, AUC suunnilleen 30), mikä saattoi johtua aktiivisesta kuljetuksesta rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/ imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/jätetäänkö aloittamatta apiksabaanihoito.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa eläimiä lääkittiin suoraan apiksabaanilla, ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen. Apiksabaania saaneiden tiineiden rottien naaraspuolisilla jälkeläisillä todettiin kuitenkin pariutumisen ja hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

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

Eliquis-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on merkityksetön.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Apiksabaanin turvallisuutta on arvioitu yhdessä vaiheen 2 ja kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa, joissa 5 924 potilasta, joille tehtiin suuri alaraajaan kohdistuva ortopedinen leikkaus (lonkan tai polven tekonivelleikkaus), altistettiin apiksabaanille annoksella 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoitoaika oli enintään 38 vuorokautta.

Haittavaikutuksia todettiin yhteensä 11 %:lla apiksabaanilla (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) hoidetuista potilaista. Muiden antikoagulanttien tavoin apiksabaanihoidon aikana voi ilmetä verenvuotoa, kun sairauteen liittyy riskitekijöitä, kuten elimien vammat, jotka ovat alttiita vuotamaan. Yleisiä haittavaikutuksia olivat anemia, verenvuoto, ruhjevamma ja pahoinvointi. Haittavaikutukset tulee tulkita kirurgisen tilanteen mukaan..

Yhdessä vaiheen 2 ja kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa todetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 elinryhmä luokituksen (MedDRA) ja esiintymistiheyden mukaan.

Taulukko 1. Haittavaikutukset potilailla, joille tehtiin elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus

Yleiset ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )
<i>Veri ja imukudos</i>		
Anemia (mukaan lukien postoperatiivinen ja verenvuodon aiheuttama anemia sekä vastaavat laboratorioparametrit)	Trombosytopenia (mukaan lukien verihiutaleiden määrän vähentyminen)	
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
		Yliherkkyys
<i>Silmät</i>		
		Verenvuoto silmässä (mukaan lukien sidekalvon verenvuoto)
<i>Verisuonisto</i>		
Verenvuoto (mukaan lukien hematooma, emätinverenvuoto ja verenvuoto virtsaputkesta)	Matala verenpaine (mukaan lukien toimenpiteeseen liittyvä matala verenpaine)	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
	Nenäverenvuoto	Hemoptyyysi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Pahoinvointi	Ruoansulatuskanavan verenvuoto (mukaan lukien hematomeesi ja meleena), veriuloste (hematochezia)	Peräsuoliverenvuoto, ienverenvuoto
<i>Maksa ja sappi</i>		
	Transaminaasiarvojen suureneminen (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen ja poikkeavat alaniiniaminotransferaasiarvot), aspartaattiaminotransferaasiarvojen suureneminen, gammaglutamyyli-transferaasiarvojen suureneminen, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, veren alkaliinifosfataasiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
		Lihasverenvuoto
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
	Verivirtsaisuus (mukaan lukien vastaavat laboratorioparametrit)	
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		
Ruhjevamma	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (mukaan lukien toimenpiteen jälkeinen hematooma, verenvuoto haavasta, verisuonen punktiokohdan hematooma ja verenvuoto katetripaikassa), haavaerite, leikkausviiltokohdan verenvuoto (mukaan lukien leikkauksiin liittyvä hematooma), leikkauksenaikainen verenvuoto	

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

#### 4.9 Yliannostus

Eliquis-valmisteele ei ole vastalääkettä. Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Jos hemorragisia komplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. Asianmukaisen hoidon aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti tai tuorepakastetun plasman siirto, on harkittava.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille koehenkilöille suun kautta annettu apiksabaani enintään 50 mg:n annoksina päivittäin 3–7 vuorokauden ajan (25 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan tai 50 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan) [10 kertaa suositeltu päivittäinen enimmäisannos ihmisellä] ei aiheuttanut kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Koirilla tehty prekliininen tutkimus osoitti, että aktiivihiihen antaminen jopa 3 tuntia apiksabaanin annon jälkeen, pienensi apiksabaanialtistusta. Tästä syystä aktiivihiihen antoa voidaan harkita apiksabaanin yliannoksen hoitoon.

Jos henkeä uhkaavaa verenvuotoa ei saada hallintaan edellä kuvattuja toimenpiteitä käyttäen, voidaan harkita rekombinantti tekijä VIIa:n antoa. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole kokemusta rekombinantti tekijä VIIa:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Rekombinantti tekijä VIIa:n uudelleenantoa voidaan harkita ja annosta muuttaa verenvuodon korjaantumisen perusteella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ei vielä määritelty}, ATC-koodi <ei vielä määritelty>

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Rotachrom-määrityksen tarkkuus riittää hyvin kliinisen laboratorion käyttöön. Apiksabaanin annon jälkeen havaitut annokseen ja pitoisuuteen liittyvät anti-FXa-aktiiviteetin muutokset ovat voimakkaampia ja vaihtelevat vähemmän kuin hyytymiskokeilla saadut tulokset.

Annoksella 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa apiksabaanin ennustettu maksimaalinen anti-FXa-aktiiviteetti vakaassa tilassa on 1,3 IU/ml (5/95 persentiili 0,67–2,4 IU/ml) ja pienin 0,84 IU/ml (5/95 persentiili 0,37–1,8 IU/ml), mikä osoittaa alle 1,6-kertaista vaihtelua "peak-to-trough" anti-FXa-aktiiviteetissa annosteluvälillä.

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista altistuksen seurantaa, Rotachrom anti-FXa -määritys saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Sekä lonkan että polven elektiivisen tekonivelleikkauksen yhteydessä apiksabaani osoitti enoksapariiniin verrattuna tilastollisesti suurempaa vähenemistä ensisijaisessa päätemuuttujassa, joka oli VTE:iden kokonaismäärä/kaikki kuolemat, ja päätemuuttujassa merkittävät VTE:t, johon sisältyi proksimaalinen syvä laskimotukos (DVT), ei-fataali keuhkoembolia (PE) ja VTE:sta johtuva kuolema (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut tehoa kuvaavat tulokset

Tutkimus	ADVANCE-3 (lonkka)			ADVANCE-2 (polvi)		
	Apiksabaan i	Enoksapari ini	p-arvo	Apiksabaan i	Enoksapari ini	p-arvo
Tutkimuslääkitys Annos	2,5 mg suun kautta	40 mg s.c. päivittäin		2,5 mg suun kautta	40 mg s.c. päivittäin	
Hoidon kesto	2 x vrk 35 ± 3 d	35 ± 3 d		2 x vrk 12 ± 2 d	12 ± 2 d	
VTE:iden kokonaismäärä/kaikista syistä johtuvat kuolemat						
Tapahtumien lukumäärä/tutkimuspoti laat	27/1 949 1,39 %	74/1 917 3,86 %	< 0,00 01	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,00 01
Suhteellinen riski	0,36			0,62		
Luottamusväli 95 %	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		

Merkittävät VTE:t						
Tapahtumien lukumäärä/tutkimuspotilaat	10/2 199	25/2 195	0,0107	13/1 195	26/1 199	0,0373
Tapahtumien osuus	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Suhteellinen riski Luottamusväli 95 %	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Turvallisuutta mittaavien päätapahtumien (merkittävä verenvuoto, merkittävän ja kliinisesti relevantin ei-merkittävän (CRNM) verenvuodon yhdistelmä ja kaikki verenvuodot) osuus apiksabaania 2,5 mg saaneilla potilailla oli samansuuruinen verrattuna enoksapariiniä 40 mg saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 3). Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauskohdan verenvuoto.

Taulukko 3. Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut verenvuototulokset\*

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

\*Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauskohdan verenvuoto.

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

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

Vaiheiden 2 ja 3 elektivisissä lonkan että polven tekonivelleikkauksissa verenvuodon, anemian ja transaminaasiarvojen poikkeamien kokonaisilmaantuvuudet olivat lukumääräisesti pienempiä apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariiniryhmässä.

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Apiksabaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suunnilleen 50 % annoksen ollessa enintään 10 mg. Apiksabaani imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnin

kuluttua tabletin ottamisesta. Tabletin ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta apiksabaanin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvoihin annoksen ollessa 10 mg. Apiksabaani voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat) pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin nuoremmilla potilailla ja keskimääräiset AUC-arvot olivat suunnilleen 32 % suuremmat.

#### Sukupuoli

Apiksabaanialtistus oli naisilla suunnilleen 18 % suurempi kuin miehillä.

#### Etninen alkuperä ja rotu

Vaiheen 1 tutkimustulokset eivät osoittaneet selviä eroja apiksabaanin farmakokinetiikassa valkoihoisten/kaukaasialaisten, aasialaisten ja mustien/afroamerikkalaisien tutkittavien välillä. Populaatiofarmakokineettisen analyysin löydökset potilailla, jotka saivat apiksabaania elektiiivisen

lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, olivat yhdenmukaiset vaiheen 1 tutkimustulosten kanssa.

#### Kehonpaino

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

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Plasman apiksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätemuuttujien (anti-FXa-aktiivisuus, INR, PT, APTT) välistä farmakokineettistä/farmakodynaamista (PK/PD) suhdetta on arvioitu useiden eri annosten (0,5–50 mg) annon jälkeen. Lineaarinen leikkauspiistemalli kuvasi plasmassa todetun apiksabaanipitoisuuden ja anti-FXa-aktiivisuuden välistä suhdetta parhaiten. PK/PD-analyyysien tulokset potilailla, jotka saivat apiksabaania elektiiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuuden mahdollisuutta sekä fertiiliteettiä ja alkio-/sikiökehitystä koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Apiksabaania saaneiden tiineiden rottien jälkeläisillä todettiin pariutumisen ja hedelmällisyyden heikentymistä. Haitat olivat erittäin vähäisiä ja niitä on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

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

#### Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini (E1518)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia. 10, 20 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.

60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa 10 tabletin Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

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

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18. toukokuuta 2011

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18. toukokuuta 2011

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

