

エリキユース錠 2.5 mg

エリキユース錠 5 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
LIST OF FIGURES	1
略号および用語の定義一覧	2
1. 総括	3
2. 静脈血栓塞栓症の病態と疫学.....	3
3. 静脈血栓塞栓症の現在の治療と医療ニーズ.....	5
4. アピキサバンの開発の経緯.....	6
4.1. 外国第 3 相試験 2 試験 (CV185056 試験および CV185057 試験)	6
4.2. 国内第 3 相試験 1 試験 (CV185160 試験)	8
5. 承認申請に用いるデータパッケージ.....	8
6. アピキサバンの特長および臨床的位置づけ.....	9
7. 申請する効能および効果.....	10
8. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) の遵守	10
9. 参考文献	14

LIST OF TABLES

Table 1. 開発の経緯図.....	11
Table 2. CV185056, CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴	12

LIST OF FIGURES

Figure 1. 本邦における PE による死亡者数の推移	4
Figure 2. 臨床データパッケージ.....	9

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AF	atrial fibrillation : 心房細動
APTT	activated partial thromboplastin time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
BID	Twice daily : 1日2回
BMS	Bristol-Myers Squibb : ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
CEC	clinical event committee : イベント判定委員会
CI	confidence interval : 信頼区間
CRNM	clinically relevant non-major bleeding : 臨床的に重要な非大出血
CSR	clinical study report : 総括報告書
CUS	compression ultrasound : 超音波 (圧迫法) 検査
CV	cardiovascular : 心血管
DVT	deep vein thrombosis : 深部静脈血栓症
EU	European Union : 欧州連合
FXa	factor Xa : 血液凝固活性化第 Xa 因子
GCP	Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICAC	Independent Central Adjudication Committee : 独立中央イベント評価委員会
ICH	International Conference on Harmonization : 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
INR	international normalized ratio : 国際標準比率
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis : 国際血栓止血学会会議による出血基準
IV	intravenous : 静脈内
JCS	Japan Circulation Society : 日本循環器学会
LFT	liver function test : 肝機能検査値
LMWH	low molecular weight heparin : 低分子ヘパリン
MI	myocardial infarction : 心筋梗塞
PE	pulmonary embolism : 肺血栓塞栓症
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : 医薬品医療機器総合機構
QD	once daily : 1日1回
RD	risk difference : リスク差
RR	relative risk : 相対リスク
SC	subcutaneous : 皮下
SCE	Summary of Clinical Efficacy : 臨床的有効性
UFH	unfractionated heparin : 未分画ヘパリン
VKA	vitamin K antagonist : ビタミン K 拮抗薬
VTE	venous thromboembolism : 静脈血栓塞栓症

1. 総括

アピキサバン（エリキュース[®]；PF-04652577, BMS-562247）は、血液凝固活性化第 Xa 因子（FXa）に対して高い選択性をもつ経口阻害薬である。アピキサバンは、FXa の活性部位に直接的かつ可逆的に結合し、プロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制することにより抗凝固作用および抗血栓作用を示す。アピキサバンの開発は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社とファイザー社が共同で進めている。

これまでに、アピキサバンは欧州連合（EU）を含む世界 45 カ国以上で、Eliquis[®]（国内：エリキュース[®]）として承認されている。アピキサバンは、米国、EU、カナダ、およびその他の諸国においては待機的股関節置換術または待機的膝関節置換術を受けた成人患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制（VTEp）、ならびに本邦を含む、米国、EU、カナダおよびその他諸国においては非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制（AF）の効能・効果で承認されている。さらに、米国および EU では 2013 年 10 月に承認申請を行い、EU では 2014 年 7 月に、米国では 2014 年 8 月に成人患者における深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）の治療および再発抑制を適応としてそれぞれ承認を受けている。

今般、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症）の治療および再発抑制について検討した国内外で実施した臨床試験の結果、アピキサバンの有効性および安全性が確認されたことから、これらの効能・効果を追加する承認申請を行う。

2. 静脈血栓塞栓症の病態と疫学

血栓症とは、血栓が動脈、静脈、または心臓内腔で形成されることによって生じる病態である。DVTは静脈循環における、下肢、骨盤、または上肢の大静脈の血栓症である。DVTが最も多く発症する解剖学的部位は下肢の静脈系で、静脈性潰瘍、消耗性の痛み、難治性浮腫などの血栓後症候群を引き起こすこともあるが、無症状であることも多い¹。しかし、DVTにより形成された血栓が遊離し、肺動脈を閉塞することでPEを発症する場合もある。PEは塞栓子が肺血管系に詰まり肺血流を閉塞させ、血液の酸素供給を減少させることで、心臓の機械的負荷を増加させ、死亡リスクの高い心肺障害を引き起こす。大きな血栓が急に肺血管系を閉塞させると、突然死の転帰をたどることが多い。PEの多くは近位の下肢静脈に発症したDVTの塞栓形成に起因する肺血管系内の血栓症であることから、PEとDVTは一連の病態として静脈血栓塞栓症（VTE）と総称される。

本邦では、いわゆるエコノミークラス症候群として、近年マスコミで報道されるようになったことに加え、2004年の新潟県中越地震において、車中泊の避難者にPEを原因とする死亡、遠位部DVTが多く認められたことで、VTEの認知度が上がった²。これらは、いずれも長時間のフライトや車中泊により、身体の脱水傾向および長時間の座位による下腿の静脈圧迫が起り、血流のうっ滞や血管内皮の損傷に起因したものと考えられる。これらの他にも、VTEのリスク因子としては、肥満、長期臥床、手術などが知られている。なお、VTEのうち、このような識別可能かつ可逆的なリスク因子と関連する場合は誘発性VTEに分類され、リスク因子が特定できない場合は非誘発性VTEに分類される。

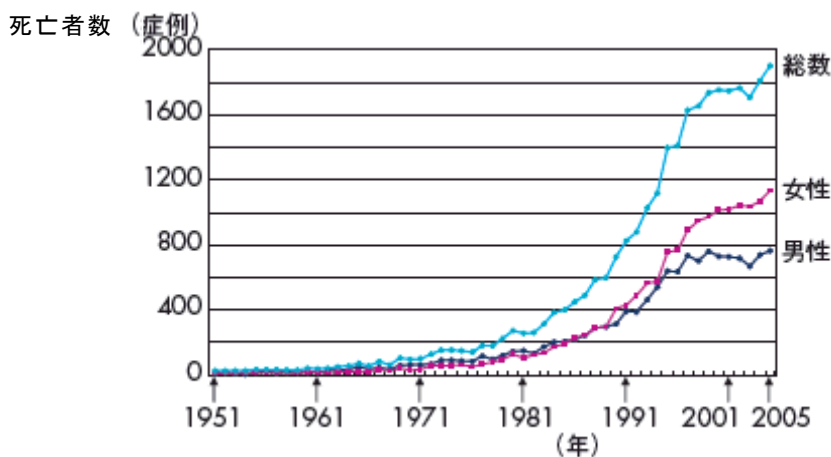
上記のようなVTEの危険性が広く知られるようになったことから、VTEの治療や予防に対する重要性が認識されるようになってきた。日本循環器学会（JCS）からは、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」が発刊され、また2004年の診療報酬改定では、「肺血栓塞栓症予防管理料」が保険収載されており、臨床現場におけるVTEの治療および予防に対する取り組みは大きく向上している。

欧米では、VTEは比較的良好に見られる疾患で、米国では年間900,000件を超えるVTEが発症し、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデンおよび英国を合わせると年間100万件を超えると報告されている^{3,4}。PEに関する死亡に関しては、米国では毎年約300,000件が報告されており、これは心筋梗塞（MI）（170,000件／年）および脳卒中（158,000件／年）による死亡件数を上回っており、重大な健康障害と見なされている^{3,5}。

これに対し、本邦におけるVTE患者数は、欧米と比較すると従来あまり多くはないとされている。国内医療機関を対象に2006年に実施されたアンケート調査によると、DVTおよびPEの発生頻度は、それぞれ米国の約1/4および約1/8である。DVTの発症数は年間14,674例であり、発生頻度は年間10万人あたり12例と推計されている。しかし、1997年に実施された日本静脈学会による調査結果では、当時の発症例数は年間506例であり、この10年間に約30倍増加しているものと考えられる。またPEの発症数も2006年に実施されたアンケート調査では年間7,864例であり、発生頻度は年間100万人あたり62例と推計されており、1996年時点の調査結果と比較すると、10年間でほぼ倍以上増加していたことが報告されている。PEに関する死亡者数は近年急増しており、2005年では約1,900人と推定されている²

（Figure 1）。世界的に、PEおよびDVTの死亡率および罹病率は、高齢化に伴い重大な医療上の問題となると予測されており^{6,7}、本邦においても高齢化や生活習慣の欧米化、診断率の向上、手術や処置に伴うリスクの増加などの変化に伴い、DVT、PEの発現割合が高くなっている傾向がみられる。

Figure 1. 本邦における PE による死亡者数の推移



本邦の治療ガイドライン（文献2）より抜粋

3. 静脈血栓塞栓症の現在の治療と医療ニーズ

VTE の治療には、理学的療法、薬物療法、カテーテル治療、および手術がある。VTE 患者の治療目標は次の 2 点に集約される。すなわち、急性発症時では血栓を安定させ、内因性線溶系による分解を促進することと、再発を予防することにある。

上記の治療法のうち、薬物療法は血栓溶解療法と抗凝固療法に大別され、世界的には抗凝固療法が VTE 治療の第一選択とされている。一方、血行動態が不安定な患者に対しては、閉塞した静脈を迅速に開存する必要性から血栓溶解療法が有用とされている。

本邦においても、VTE 治療は薬物による抗凝固療法が主であり、急性期治療として未分画ヘパリン [UFH, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がコントロール値の 1.5~2.5 倍に調整] を 5~7 日間の非経口投与、これとワルファリン [国際標準化比率 (INR) 1.5~2.5 に調整] の併用、もしくは UFH 投与後、ワルファリンの経口投与の開始が標準治療として JCS ガイドラインでは推奨されている。ワルファリンの投与は、VTE 再発リスクが出血リスクを上回る場合には継続することとされており、リスク因子が誘発性の場合は 3 ヶ月、非誘発性の場合や先天性凝固異常症では少なくとも 3 ヶ月 (リスクとベネフィットを勘案して期間を決定)、癌患者や再発をきたした場合にはより長期間と規定されているものの、いずれの場合でもいつまで使用するかについては未だ結論は出ていない²。

ワルファリンを用いた治療法は高い有効性をもたらすことから、半世紀以上にわたって行われている標準的な抗凝固療法である。しかし出血リスクが高いことや、治療が煩雑となるなど、以下に示すいくつかの課題がある。

- 治療域 (INR 2.0~3.0, 本邦では 1.5~2.5) が狭く、治療域を下回れば血栓塞栓症のリスク、治療域を上回れば重大な出血リスクが伴うため、INR の頻繁なモニタリングによる投与量の個別調節やコンプライアンスの継続的な注意を要する
- 重大な薬物相互作用および食物との相互作用が多いため、併用薬の使用、および食事についての継続的な注意を要する
- 抗凝固作用の治療域への到達は投与開始から数日間遅延するため、非経口抗凝固薬投与による初期治療が必要となる
- 急性 VTE の初期に非経口抗凝固薬を使用するには、入院、注射のための医療従事者による処置が必要となることが多い

出血リスクに伴う死に至る可能性のある VTE の再発予防投与を患者に継続するか、あるいはそのリスクを軽減するため予防投与を中止するかの判断は、医療現場においては常にジレンマとなる。出血リスクを最小限に抑えることが可能で、かつ有効性の期待できる抗凝固薬があれば、リスク/ベネフィットバランスを維持することが可能となる。このような新しい抗凝固薬は、現在重大な出血リスクのため治療を中止している多くの患者に対して、VTE 再発予防の継続が可能となるものと考えている。

4. アピキサバンの開発の経緯

アピキサバンの開発の経緯を [Table 1](#) に示した。

アピキサバンのVTEに対する有効性および安全性は、外国第3相試験2試験（CV185056試験 [AMPLIFY⁸, 2008年8月～2013年3月] およびCV185057試験 [AMPLIFY-EXT⁹, 2008年5月～2012年8月]）および国内第3相試験1試験（CV185160試験 [AMPLIFY-J, 2013年1月～2014年9月]）と、外国第2相試験（CV185017試験, 2005年12月～2007年2月）から得られた結果に基づき評価した。なお、上記第3相試験に先行して実施した外国第2相試験（CV185017試験）は急性症候性DVT被験者の治療に対するアピキサバンの用量 [5 mg 1日2回 (BID), 10 mg BID, および20 mg 1日1回 (QD)] を検討した第2相、無作為化、並行群間の用量設定試験である。

本申請に先立ち、アピキサバンのDVTおよびPEの治療ならびに再発抑制の適応症取得を目的とした [redacted] と、 [redacted] [redacted] について、20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と [redacted] 相談 ([redacted]) を実施した。

その結果、 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] との助言を得た。また、 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] との助言を得た。

本邦では、 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted], 上記の助言に基づき、2013年1月より国内第3相試験(CV185160試験)を外国試験と同じ用量で実施した。

アピキサバンのVTEの治療および再発抑制について評価検討した外国第3相試験2試験と国内第3相試験1試験の概略をまとめ、これらの臨床試験の主な試験デザインの特徴を [Table 2](#) に示した。

4.1. 外国第3相試験2試験 (CV185056試験および CV185057試験)

外国第3相試験2試験 (CV185056試験および CV185057試験) では、VTEの急性期治療効果を非経口エノキサパリンと経口ワルファリン併用時 (エノキサパリン/ワルファリン) と、VTEの再発抑制効果をプラセボ投与時と比較し、アピキサバンのリスク/ベネフィットプロファイルを検討した。

AMPLIFY試験 (CV185056試験)

有効性主要評価項目は、独立中央イベント評価委員会 (ICAC) により盲検下で判定された症候性VTE (非致死性DVT, 非致死性PE) の再発、またはVTE関連死からなる複合評価項目 (VTE/VTE関連死) の発現割合とした。安全性主要評価項目はICACにより

盲検下で判定された大出血の発現割合とした。本試験の有効性および安全性に関する結果を以下に示す。

- DVT/PE の治療として、アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後、5 mg BID を 6 ヶ月間継続する群（アピキサバン群）の、エノキサパリン/ワルファリン群に対する非劣性 [VTE/VTE 関連死のイベント発現割合 {95% 信頼区間 (CI) : 0.0226 (0.0169~0.0283) 対 0.0269 (0.0208~0.0331) } , 相対リスク {RR (95% CI) : 0.8390 (0.5965~1.1802) } , リスク差 {RD (95% CI) : -0.0044 (-0.0128~0.0040) } , とともに非劣性の p 値は $p < 0.0001$] が検証された。
- エノキサパリン/ワルファリンと比較したアピキサバンの有効性が DVT 層および PE 層の各層でも示され、DVT 層および PE 層ともに事前に規定した試験全体の非劣性基準を満たした。
- 安全性の主要評価項目である大出血に関して、アピキサバンのエノキサパリン/ワルファリンに対する優越性 [RR (95% CI) : 0.3070 (0.1728, 0.5452) {CV185056 総括報告書 (CSR) Table 14.2.4.1}] ($p < 0.0001$) が示された。
- アピキサバンの出血プロファイルはエノキサパリン/ワルファリンと比較して良好であり、出血のすべてのカテゴリー [大出血/臨床的に重要な非大出血 (CRNM) , CRNM, 小出血, 全出血] においてその傾向は一貫していた。

AMPLIFY-EXT 試験 (CV185057 試験)

有効性主要評価項目は、ICAC により盲検下で判定された症候性 VTE（非致死性 DVT, 非致死性 PE）の再発、または全死亡からなる複合評価項目（VTE/全死亡）の発現割合とした。安全性主要評価項目は ICAC により盲検下で判定された大出血の発現割合とした。本試験の有効性および安全性に関する結果を以下に示す。

- VTE に対する 6~12 ヶ月間の抗凝固療法を終了した被験者において、アピキサバン 2.5 mg BID [RR (95% CI) =0.3283 (0.2225~0.4844)] および 5 mg BID [RR (95% CI) =0.3615 (0.2475~0.5281)] の有効性は、いずれもプラセボと比べて優越性が示された（いずれも $p < 0.0001$ ）。
- 大出血のイベント発現数は少なく、アピキサバン群およびプラセボ群で同程度であった。
- 出血リスクの増加は、アピキサバン 2.5 mg BID 群はプラセボ群と比較してほとんど認められず、判定された出血カテゴリー（大出血/CRNM, CRNM, 小出血, 全出血）ではアピキサバン 2.5 mg BID 群とプラセボ群の間に統計的な有意差は認められなかった。
- 非大出血のリスクは、アピキサバン 5 mg BID 群はプラセボと比較して高いことが示唆された。大出血/CRNM の発現数にはアピキサバン 5 mg BID 群とプラセボ群の間に統計的な有意差は認められなかったが、CRNM, 小出血, 全出血のイ

イベント発現数に関しては、アピキサバン 5 mg BID 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた。

4.2. 国内第 3 相試験 1 試験 (CV185160 試験)

AMPLIFY-J 試験 (CV185160 試験)

有効性主要評価項目はイベント判定委員会 (CEC) により盲検下で判定された VTE /VTE 関連死であった。また、CV185160 試験の被験者規模では、有効性イベント評価には十分でないことから、アピキサバンの有効性が標準治療に劣らないことを評価するために、血栓評価 (0 週時と比較した治験薬投与後 2, 12, 24 週時における血栓の悪化の有無) における悪化を副次有効性評価項目とした。安全性主要評価項目は CEC により盲検下で判定された大出血 /CRNM の発現割合とした。本試の有効性および安全性に関する結果を以下に示す。

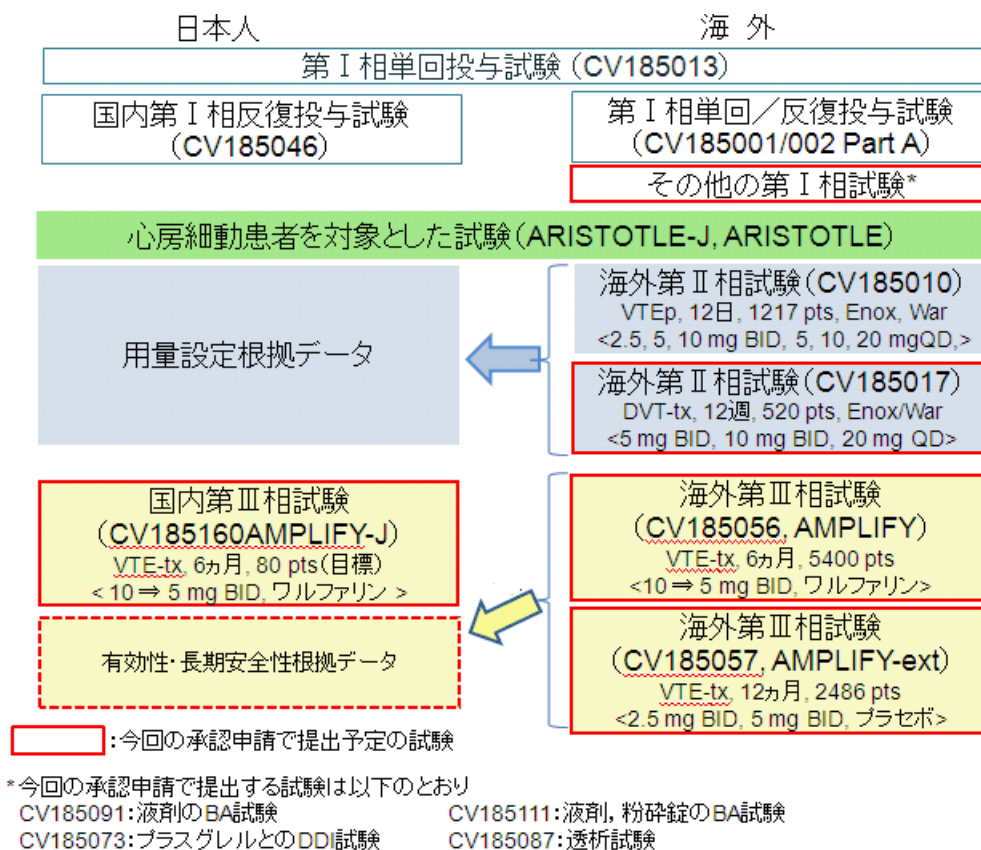
- Intended Treatment Period に VTE 関連死は認められなかった。VTE の再発はアピキサバン群では認められず、UFH /ワルファリン群では PE 患者の 1 例に認められた。
- DVT 層および PE 層のいずれにおいても、アピキサバンの血栓評価の結果は UFH /ワルファリンと同様であった。
- 主要評価項目として設定した Treatment Period の国際血栓止血学会会議による出血基準 (ISTH) による大出血 /CRNM の発現割合は UFH /ワルファリン群 (0.2821 : 11/39 例) よりもアピキサバン群 (0.0750 : 3/40 例) で低かった。副次評価項目である大出血、CRNM および小出血を含む全出血においても、主要評価項目と一貫した結果が得られた。

5. 承認申請に用いるデータパッケージ

上述の通り、外国第 3 相試験 2 試験 (CV185056 および CV185057 試験) および国内第 3 相試験 (CV185160 試験) から、アピキサバンの DVT および PE の治療と再発抑制について有効であることが確認された。

2.5.4.5 および 2.5.5.6 項に示した通り、CV185160 試験と CV185056 試験を比較した結果、安全性および有効性に一貫性が確認された。したがって、上述の [REDACTED] 相談結果を踏まえ、医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) のガイドライン ICH-E5 指針に従い、外国第 2 相試験 (CV185017 試験) および外国第 3 相試験 2 試験 (CV185056 試験および CV185057 試験) 結果も含め、Figure 2 に示す臨床データパッケージの構築が可能であると考え、本申請に至った。

Figure 2. 臨床データパッケージ



6. アピキサバンの特長および臨床的位置づけ

アピキサバンの特長および臨床的位置づけは以下のように結論づけられる。

アピキサバンは、抗凝固療法の適応となる VTE の初期治療、ならびにその後の長期治療では、標準療法と同程度の有効性を示しつつ、大出血の懸念を大幅に減少させ、かつ、プラセボとの比較において大出血および大出血/CRNM の出血率を有意に増加させることなく再発抑制効果を示す薬剤であることが確認された。さらに、アピキサバンは急性期から経口投与による治療が可能であり、治療域を得るためのモニタリングや用量調整も不要であることから、本邦においても抗凝固療法の適応となる VTE 患者における初期治療、長期治療および再発抑制までの全過程を通して投与可能な、新しい治療の選択肢になりうると考える。また、アピキサバンは、誘発性/非誘発性、あるいは DVT/PE の別を問わず、同一用法用量での治療が可能である。

加えてアピキサバンは、対象イベントに対して前治療として用いられた他の抗凝固療法の影響は認められず、かつ他の抗凝固療法からの切り替えが可能である。アピキサバンを用いた VTE 治療において、他の抗凝固療法との併用はいずれの臨床試験でも検討されておらず、その作用機序から出血の危険性が増大することが予想されることから、他の抗凝固療法との併用は推奨しておらず、アピキサバン単剤での治療を想定している。た

だし、アピキサバンの半減期は約 12 時間であることおよび外科的血栓摘除術や血栓溶解療法の実施を前提とした投与経験がないことから、外科的血栓摘除術や血栓溶解療法の実施を前提とする患者に適応される半減期の短い未分画ヘパリンの代替薬としての使用は推奨されない。

7. 申請する効能および効果

本申請では「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の適応症取得と目的とした。申請の用法および用量を以下に示す：

用法及び用量（案）：

- 通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

8. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守した。

Table 1. 開発の経緯図

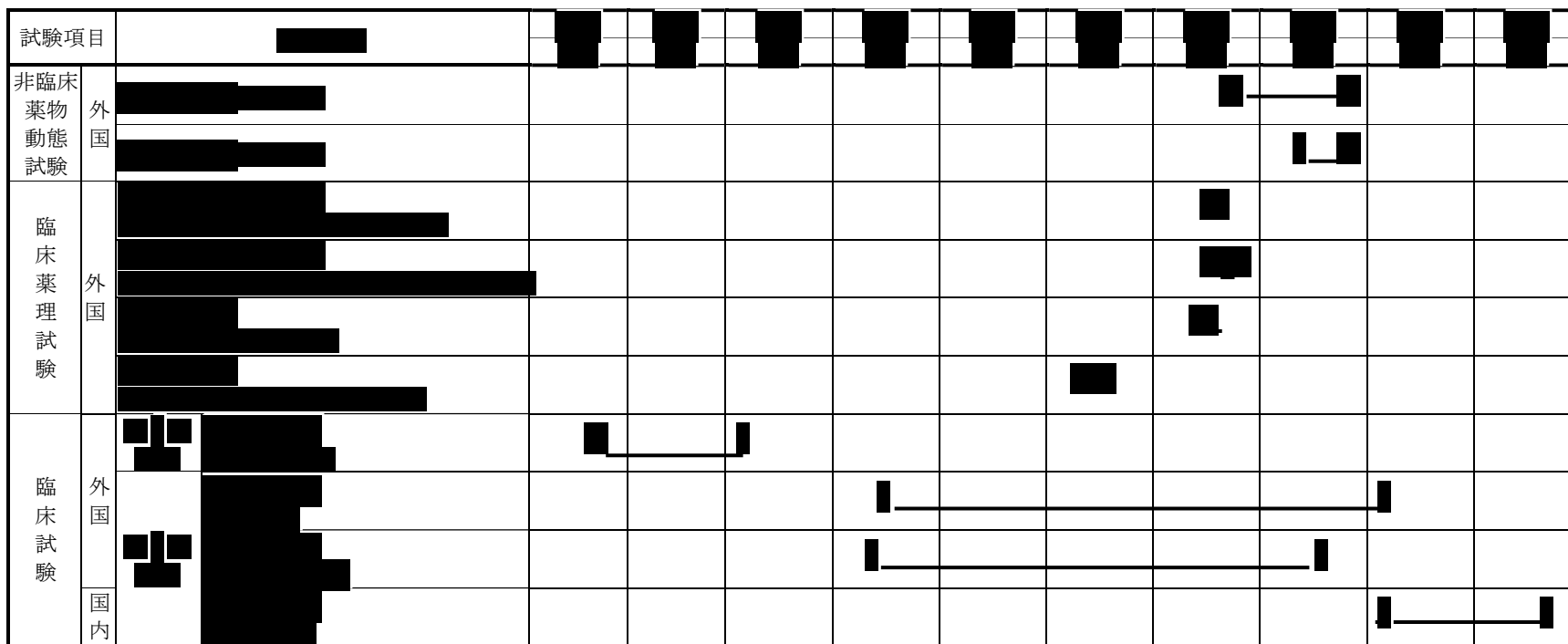


Table 2. CV185056, CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴

試験/対象集団	試験デザインおよび投与	評価項目
<p>CV185056 (AMPLIFY)</p> <p>急性症候性近位 DVT または急性症候性 PE であることが客観的に認められた被験者 (≥ 18 歳)</p>	<p>エノキサパリン: INR が ≥ 2 となるまで 1 mg/kg を 12 時間ごとに SC (≥ 5 日間)</p> <p>ワルファリン: 目標 INR 範囲 2.0~3.0 となるまで投与</p> <p>アピキサバン: 10 mg BID で 7 日間投与後, 5 mg BID で 24 週まで投与</p> <p>投与群:</p> <ul style="list-style-type: none"> ワルファリン (実薬) / エノキサパリン (実薬), およびアピキサバン (プラセボ) プラセボ ワルファリン / プラセボ エノキサパリン / アピキサバン (実薬) <p>本試験では, 6 ヶ月の二重盲検投与期間および 30 日間の追跡期間を設けた。試験の盲検化を維持するために sham INR (偽 INR) を発生させた。</p>	<p>有効性の主要評価項目: 症候性 VTE の再発 / VTE 関連死の複合</p> <p>その他の有効性評価項目: VTE / 全死亡, VTE / CV 関連死, VTE / VTE 関連死 / 大出血, VTE / MI / 脳卒中 / CV 関連死 / 大出血 / CRNM, 非致死性 DVT, 非致死性 PE, VTE 関連死, CV 関連死, 全死亡</p> <p>安全性の主要評価項目: 大出血</p> <p>その他の安全性評価項目: 大出血 / CRNM; あらゆる出血分類; 大出血または大出血 / CRNM の初回発現までの時間; 出血の有害事象; 脳卒中, MI, または血小板減少症; LFT, 神経学的有害事象; 有害事象, 重篤な有害事象, および臨床検査</p>
<p>CV185057 (AMPLIFY-EXT)</p> <p>以下の被験者 (≥ 18 歳)</p> <ul style="list-style-type: none"> 症候性近位 DVT または PE (対象イベント) を発現した。 対象イベントに対する 6~12 ヶ月間の抗凝固療法を完了した。 対象イベント後に症候性 VTE の再発が認められなかった。 <p>被験者は抗凝固療法継続の可否の意見がわかるような状態 (clinical equipoise) であること。</p>	<p>第 1 群: アピキサバン 2.5 mg BID</p> <p>第 2 群: アピキサバン 5 mg BID</p> <p>第 3 群: プラセボ</p> <p>本試験では, 12 ヶ月の二重盲検投与期間および 30 日間の追跡期間を設けた。</p>	<p>有効性の主要評価項目: 再発性症候性 VTE / 全死亡の複合</p> <p>その他の有効性評価項目: VTE / VTE 関連死, VTE / CV 関連死, 非致死性 DVT, 非致死性 PE, VTE 関連死, CV 関連死, 全死亡</p> <p>安全性の主要評価項目: 大出血</p> <p>その他の安全性評価項目: 大出血 / CRNM; あらゆる出血分類; 大出血または大出血 / CRNM の初回発現までの時間; 出血の有害事象; 脳卒中, MI, または血小板減少症; LFT, 神経学的有害事象; 有害事象, 重篤な有害事象, および臨床検査</p>

Table 2. CV185056, CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴

試験/対象集団	試験デザインおよび投与	評価項目
<p>CV185160 (AMPLIFY-J)</p> <p>急性症候性近位 DVT または急性症候性 PE であることが客観的に認められた日本人被験者 (≥20 歳)</p>	<p>UFH : INR が ≥1.5 となるまで, UFH を APTT がコントロール値の 1.5~2.5 倍になるように IV (≥5 日間)</p> <p>ワルファリン : 目標 INR 範囲 1.5~2.5 となるように投与</p> <p>アピキサバン : 10 mg BID で 7 日間投与後, 5 mg BID で 24 週まで投与</p> <p>投与群 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アピキサバン ● UFH/ワルファリン <p>本試験では, 24 週の非盲検投与期間および 30 日間の追跡期間を設けた。</p>	<p>有効性評価項目 (副次評価項目) : 症候性 VTE の再発/VTE 関連死の複合;CUS /CT による胸部および下肢の血栓の悪化の頻度</p> <p>安全性主要評価項目 : 大出血/CRNM</p> <p>その他の安全性評価項目 : あらゆる出血分類, 出血の有害事象;脳卒中, MI, または血小板減少症;LFT, 神経学的有害事象;有害事象, 重篤な有害事象, および臨床検査</p>

引用 : CV185056, CV185057 および CV185160 試験 治験実施計画書および統計解析計画書, SCE Table 1.

DVT : 深部静脈血栓症, BID : 1 日 2 回, QD : 1 日 1 回, LMWH : 低分子ヘパリン, PE : 肺血栓塞栓症, VTE : 静脈血栓塞栓症, CUS : 圧迫超音波検査, SC : 皮下, INR : 国際標準化比率, CV : 心臓血管, CRNM : 臨床的に意味がある非大出血, MI : 心筋梗塞, LFT : 肝機能検査, SCE : 臨床の有効性, APTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間, UFH : 未分画ヘパリン, IV : 静注, CT : コンピュータ断層撮影

9. 参考文献

1. Ashrani AA and Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28(4):465-76.
2. 安藤太三, 伊藤正明, 應儀成二ら, 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009年改訂版)
3. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* 2005; 106:267a (Abstract 910).
4. Cohen AT, Angelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4):756-64.
5. Thom T, Haase N, Rosarond W, et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update. *Circulation* 2006; 113:e85-e151.
6. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83(5):657-60.
7. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21(7):722-7.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the Treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9):799-808.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8):699-708.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況に関する資料

アピキサバンは、米国、欧州連合（EU）、カナダ、およびその他の諸国においては待機的股関節または膝関節全置換術を受けた成人患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制（VTEp）の適応症で、また、米国、EU、カナダ、日本およびその他諸国においては非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制（AF）について製造販売承認を受けている。

本申請で予定している「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の適応症については、米国およびEUでは2013年10月に承認申請を行い、EUでは2014年7月に、米国では2014年8月にそれぞれ製造販売承認を受けている。

なお、アピキサバンはEUで2011年5月に最初に承認され、2015年8月現在、世界90以上の国と地域〔日本、米国、EU（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド共和国、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス）、アイスランド、ノルウェー、ブラジル、オーストラリア、スイス、韓国、カナダ、ロシア連邦、インドネシア、イスラエル、アルゼンチン、コロンビア、インド、香港、ペルー、トルコ、アラブ首長国連邦、タイ、バーレーン、シンガポール等〕で承認または販売されている。

米国及び欧州の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）を1.6.2～1.6.4項に添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ELIQUIS safely and effectively. See full prescribing information for ELIQUIS.

ELIQUIS® (apixaban) tablets for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF ELIQUIS INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

See full prescribing information for complete boxed warning.

(A) PREMATURE DISCONTINUATION OF ELIQUIS INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS: Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including ELIQUIS, increases the risk of thrombotic events. To reduce this risk, consider coverage with another anticoagulant if ELIQUIS is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy. (2.5, 5.1, 14.1)

(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA: Epidural or spinal hematomas may occur in patients treated with ELIQUIS who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. (5.3)

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	8/2014
Indications and Usage (1.2)	3/2014
Indications and Usage (1.3, 1.4, 1.5)	8/2014
Dosage and Administration (2.1)	8/2014
Dosage and Administration (2.8)	3/2014
Warnings and Precautions (5.1)	8/2014
Warnings and Precautions (5.3)	3/2014
Warnings and Precautions (5.5)	8/2014

INDICATIONS AND USAGE

ELIQUIS is a factor Xa inhibitor anticoagulant indicated:

- to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. (1.1)
- for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE), in patients who have undergone hip or knee replacement surgery. (1.2)
- for the treatment of DVT and PE, and for the reduction in the risk of recurrent DVT and PE following initial therapy. (1.3, 1.4, 1.5)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF ELIQUIS INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 1.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
- 1.3 Treatment of Deep Vein Thrombosis
- 1.4 Treatment of Pulmonary Embolism
- 1.5 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and PE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Dosage Adjustments
- 2.3 Missed Dose
- 2.4 Temporary Interruption for Surgery and Other Interventions
- 2.5 Converting from or to ELIQUIS
- 2.6 Hepatic Impairment
- 2.7 Renal Impairment
- 2.8 Administration Options

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Reduction of risk of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation:
 - The recommended dose is 5 mg orally twice daily. (2.1)
 - In patients with at least 2 of the following characteristics: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, or serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, the recommended dose is 2.5 mg orally twice daily. (2.2)
- Prophylaxis of DVT following hip or knee replacement surgery:
 - The recommended dose is 2.5 mg orally twice daily. (2.1)
- Treatment of DVT and PE:
 - The recommended dose is 10 mg taken orally twice daily for 7 days, followed by 5 mg taken orally twice daily. (2.1)
- Reduction in the risk of recurrent DVT and PE following initial therapy:
 - The recommended dose is 2.5 mg taken orally twice daily. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 2.5 mg and 5 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Active pathological bleeding (4)
- Severe hypersensitivity to ELIQUIS (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- ELIQUIS can cause serious, potentially fatal bleeding. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.2)
- Prosthetic heart valves: ELIQUIS use not recommended. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ($>1\%$) are related to bleeding. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp increase blood levels of apixaban. Reduce dose or avoid coadministration. (2.2, 7.1, 12.3)
- Simultaneous use of strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp reduces blood levels of apixaban: Avoid concomitant use. (2.2, 7.2, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy*: Not recommended. (8.1)
- Nursing Mothers*: Discontinue drug or discontinue nursing. (8.3)
- Severe Hepatic Impairment*: Not recommended. (12.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2014

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF ELIQUIS INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 1.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
- 1.3 Treatment of Deep Vein Thrombosis
- 1.4 Treatment of Pulmonary Embolism
- 1.5 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and PE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Dosage Adjustments
- 2.3 Missed Dose
- 2.4 Temporary Interruption for Surgery and Other Interventions
- 2.5 Converting from or to ELIQUIS
- 2.6 Hepatic Impairment
- 2.7 Renal Impairment
- 2.8 Administration Options

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

- 5.2 Bleeding
- 5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture
- 5.4 Patients with Prosthetic Heart Valves
- 5.5 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Strong Dual Inhibitors of CYP3A4 and P-gp
- 7.2 Strong Dual Inducers of CYP3A4 and P-gp
- 7.3 Anticoagulants and Antiplatelet Agents

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 End-Stage Renal Disease Patients Maintained with Hemodialysis

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation

14.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

14.3 Treatment of DVT and PE and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and PE

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF ELIQUIS INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

(A) PREMATURE DISCONTINUATION OF ELIQUIS INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including ELIQUIS, increases the risk of thrombotic events. If anticoagulation with ELIQUIS is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant [*see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Studies (14.1)*].

(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

Epidural or spinal hematomas may occur in patients treated with ELIQUIS who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. Factors that can increase the risk of developing epidural or spinal hematomas in these patients include:

- use of indwelling epidural catheters
- concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, other anticoagulants
- a history of traumatic or repeated epidural or spinal punctures
- a history of spinal deformity or spinal surgery
- optimal timing between the administration of ELIQUIS and neuraxial procedures is not known

[see Warnings and Precautions (5.3)]

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment. If neurological compromise is noted, urgent treatment is necessary [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation

ELIQUIS[®] (apixaban) is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

1.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

ELIQUIS is indicated for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE), in patients who have undergone hip or knee replacement surgery.

1.3 Treatment of Deep Vein Thrombosis

ELIQUIS is indicated for the treatment of DVT.

1.4 Treatment of Pulmonary Embolism

ELIQUIS is indicated for the treatment of PE.

1.5 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and PE

ELIQUIS is indicated to reduce the risk of recurrent DVT and PE following initial therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

The recommended dose of ELIQUIS for most patients is 5 mg taken orally twice daily.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

The recommended dose of ELIQUIS is 2.5 mg taken orally twice daily. The initial dose should be taken 12 to 24 hours after surgery.

- In patients undergoing hip replacement surgery, the recommended duration of treatment is 35 days.
- In patients undergoing knee replacement surgery, the recommended duration of treatment is 12 days.

Treatment of DVT and PE

The recommended dose of ELIQUIS is 10 mg taken orally twice daily for 7 days, followed by 5 mg taken orally twice daily.

Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and PE

The recommended dose of ELIQUIS is 2.5 mg taken orally twice daily after at least 6 months of treatment for DVT or PE [see *Clinical Studies (14.3)*].

2.2 Dosage Adjustments

In patients with nonvalvular atrial fibrillation: The recommended dose of ELIQUIS is 2.5 mg twice daily in patients with any 2 of the following characteristics:

- age \geq 80 years
- body weight \leq 60 kg
- serum creatinine \geq 1.5 mg/dL

Coadministration with strong dual CYP3A4 and P-gp inhibitors: For patients receiving ELIQUIS doses greater than 2.5 mg twice daily, reduce the dose by 50% when ELIQUIS is coadministered with drugs that are strong dual inhibitors of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

In patients already taking 2.5 mg twice daily, avoid coadministration of ELIQUIS with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp [see *Drug Interactions (7.1)*].

2.3 Missed Dose

If a dose of ELIQUIS is not taken at the scheduled time, the dose should be taken as soon as possible on the same day and twice-daily administration should be resumed. The dose should not be doubled to make up for a missed dose.

2.4 Temporary Interruption for Surgery and Other Interventions

ELIQUIS should be discontinued at least 48 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a moderate or high risk of unacceptable or clinically significant bleeding. ELIQUIS should be discontinued at least 24 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a low risk of bleeding or where the bleeding would be non-critical in location and easily controlled. Bridging anticoagulation during the 24 to 48 hours after stopping ELIQUIS and prior to the intervention is not generally required. ELIQUIS should be restarted after the surgical or other procedures as soon as adequate hemostasis has been established.

2.5 Converting from or to ELIQUIS

Switching from warfarin to ELIQUIS: Warfarin should be discontinued and ELIQUIS started when the international normalized ratio (INR) is below 2.0.

Switching from ELIQUIS to warfarin: ELIQUIS affects INR, so that initial INR measurements during the transition to warfarin may not be useful for determining the appropriate dose of warfarin. If continuous anticoagulation is necessary, discontinue ELIQUIS and begin both a parenteral anticoagulant and warfarin at the time the next dose of ELIQUIS would have been taken, discontinuing the parenteral anticoagulant when INR reaches an acceptable range.

Switching between ELIQUIS and anticoagulants other than warfarin: Discontinue one being taken and begin the other at the next scheduled dose.

2.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment.

Because patients with moderate hepatic impairment may have intrinsic coagulation abnormalities and there is limited clinical experience with ELIQUIS in these patients, dosing recommendations cannot be provided [*see Clinical Pharmacology (12.2)*].

ELIQUIS is not recommended in patients with severe hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.7 Renal Impairment

The dosing adjustment for patients with moderate renal impairment and nonvalvular atrial fibrillation is described above [*see Dosage and Administration (2.2)*]. The recommended dose for nonvalvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease (ESRD) maintained on hemodialysis is 5 mg twice daily. Reduce dose to 2.5 mg twice daily if one of the following patient characteristics (age \geq 80 years or body weight \leq 60 kg) is present [*see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dose adjustment is required for the following indications:

- for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE, in patients who have undergone hip or knee replacement surgery.
- for the treatment of DVT and PE, and for the reduction in the risk of recurrent DVT and PE.

2.8 Administration Options

For patients who are unable to swallow whole tablets, 5 mg and 2.5 mg ELIQUIS tablets may be crushed and suspended in 60 mL D5W and immediately delivered through a nasogastric tube (NGT) [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Information regarding the administration of crushed and suspended ELIQUIS tablets swallowed by mouth is not available.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 2.5 mg, yellow, round, biconvex, film-coated tablets with “893” debossed on one side and “2½” on the other side.
- 5 mg, pink, oval-shaped, biconvex, film-coated tablets with “894” debossed on one side and “5” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

ELIQUIS is contraindicated in patients with the following conditions:

- Active pathological bleeding [*see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)*]
- Severe hypersensitivity reaction to ELIQUIS (e.g., anaphylactic reactions) [*see Adverse Reactions (6.1)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including ELIQUIS, in the absence of adequate alternative anticoagulation increases the risk of thrombotic events. An increased rate of stroke was observed during the transition from ELIQUIS to warfarin in clinical trials in atrial fibrillation patients. If ELIQUIS is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant [*see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Studies (14.1)*].

5.2 Bleeding

ELIQUIS increases the risk of bleeding and can cause serious, potentially fatal, bleeding [*see Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

Concomitant use of drugs affecting hemostasis increases the risk of bleeding. These include aspirin and other antiplatelet agents, other anticoagulants, heparin, thrombolytic agents, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [*see Drug Interactions (7.3)*].

Advise patients of signs and symptoms of blood loss and to report them immediately or go to an emergency room. Discontinue ELIQUIS in patients with active pathological hemorrhage.

There is no established way to reverse the anticoagulant effect of apixaban, which can be expected to persist for at least 24 hours after the last dose, i.e., for about two drug half-lives. A specific antidote for ELIQUIS is not available. Hemodialysis does not appear to have a substantial impact on apixaban exposure [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of apixaban. There is no experience with antifibrinolytic agents (tranexamic acid, aminocaproic acid) in individuals receiving apixaban. There is neither scientific rationale for reversal nor experience with systemic hemostatics (desmopressin and aprotinin) in individuals receiving apixaban. Use of procoagulant

reversal agents such as prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate, or recombinant factor VIIa may be considered but has not been evaluated in clinical studies. Activated oral charcoal reduces absorption of apixaban, thereby lowering apixaban plasma concentration [see *Overdosage (10)*].

5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture

When neuraxial anesthesia (spinal/epidural anesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal hematoma which can result in long-term or permanent paralysis.

The risk of these events may be increased by the postoperative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting hemostasis. Indwelling epidural or intrathecal catheters should not be removed earlier than 24 hours after the last administration of ELIQUIS. The next dose of ELIQUIS should not be administered earlier than 5 hours after the removal of the catheter. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. If traumatic puncture occurs, delay the administration of ELIQUIS for 48 hours.

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment (e.g., numbness or weakness of the legs, bowel, or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis.

5.4 Patients with Prosthetic Heart Valves

The safety and efficacy of ELIQUIS have not been studied in patients with prosthetic heart valves. Therefore, use of ELIQUIS is not recommended in these patients.

5.5 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy

Initiation of ELIQUIS is not recommended as an alternative to unfractionated heparin for the initial treatment of patients with PE who present with hemodynamic instability or who may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the prescribing information.

- Increased risk of thrombotic events after premature discontinuation [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Bleeding [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Spinal/epidural anesthesia or puncture [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation

The safety of ELIQUIS was evaluated in the ARISTOTLE and AVERROES studies [*see Clinical Studies (14)*], including 11,284 patients exposed to ELIQUIS 5 mg twice daily and 602 patients exposed to ELIQUIS 2.5 mg twice daily. The duration of ELIQUIS exposure was ≥ 12 months for 9375 patients and ≥ 24 months for 3369 patients in the two studies. In ARISTOTLE, the mean duration of exposure was 89 weeks ($>15,000$ patient-years). In AVERROES, the mean duration of exposure was approximately 59 weeks (>3000 patient-years).

The most common reason for treatment discontinuation in both studies was for bleeding-related adverse reactions; in ARISTOTLE this occurred in 1.7% and 2.5% of patients treated with ELIQUIS and warfarin, respectively, and in AVERROES, in 1.5% and 1.3% on ELIQUIS and aspirin, respectively.

Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in ARISTOTLE and AVERROES

Tables 1 and 2 show the number of patients experiencing major bleeding during the treatment period and the bleeding rate (percentage of subjects with at least one bleeding event per year) in ARISTOTLE and AVERROES.

Major bleeding was defined as clinically overt bleeding that was accompanied by one or more of the following: a decrease in hemoglobin of 2 g/dL or more; a transfusion of 2 or more units of packed red blood cells; bleeding that occurred in at least one of the following critical sites: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal; or bleeding that was fatal. Intracranial hemorrhage included intracerebral (hemorrhagic stroke), subarachnoid, and subdural bleeds.

Table 1: Bleeding Events in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in ARISTOTLE

	ELIQUIS N=9088 n (%/year)	Warfarin N=9052 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI*)	P-value
Major [†]	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	<0.0001
Gastrointestinal (GI) [‡]	128 (0.83)	141 (0.93)	0.89 (0.70, 1.14)	-
Intracranial	52 (0.33)	125 (0.82)	0.41 (0.30, 0.57)	-
Intraocular [§]	32 (0.21)	22 (0.14)	1.42 (0.83, 2.45)	-
Fatal [¶]	10 (0.06)	37 (0.24)	0.27 (0.13, 0.53)	-
CRNM**	318 (2.08)	444 (3.00)	0.70 (0.60, 0.80)	<0.0001

* Confidence interval.

[†] International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) major bleed assessed by sequential testing strategy for superiority designed to control the overall type I error in the trial.

[‡] GI bleed includes upper GI, lower GI, and rectal bleeding.

[§] Intraocular bleed is within the corpus of the eye (a conjunctival bleed is not an intraocular bleed).

[¶] Fatal bleed is an adjudicated death because of bleeding during the treatment period and includes both fatal extracranial bleeds and fatal hemorrhagic stroke.

**CRNM = clinically relevant nonmajor bleeding.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

In ARISTOTLE, the results for major bleeding were generally consistent across most major subgroups including age, weight, CHADS₂ score (a scale from 0 to 6 used to estimate risk of stroke, with higher scores predicting greater risk), prior warfarin use, geographic region, ELIQUIS dose, type of atrial fibrillation (AF), and aspirin use at randomization (Figure 1). Subjects treated with apixaban with diabetes bled more (3.0% per year) than did subjects without diabetes (1.9% per year).

Figure 1: Major Bleeding Hazard Ratios by Baseline Characteristics – ARISTOTLE Study

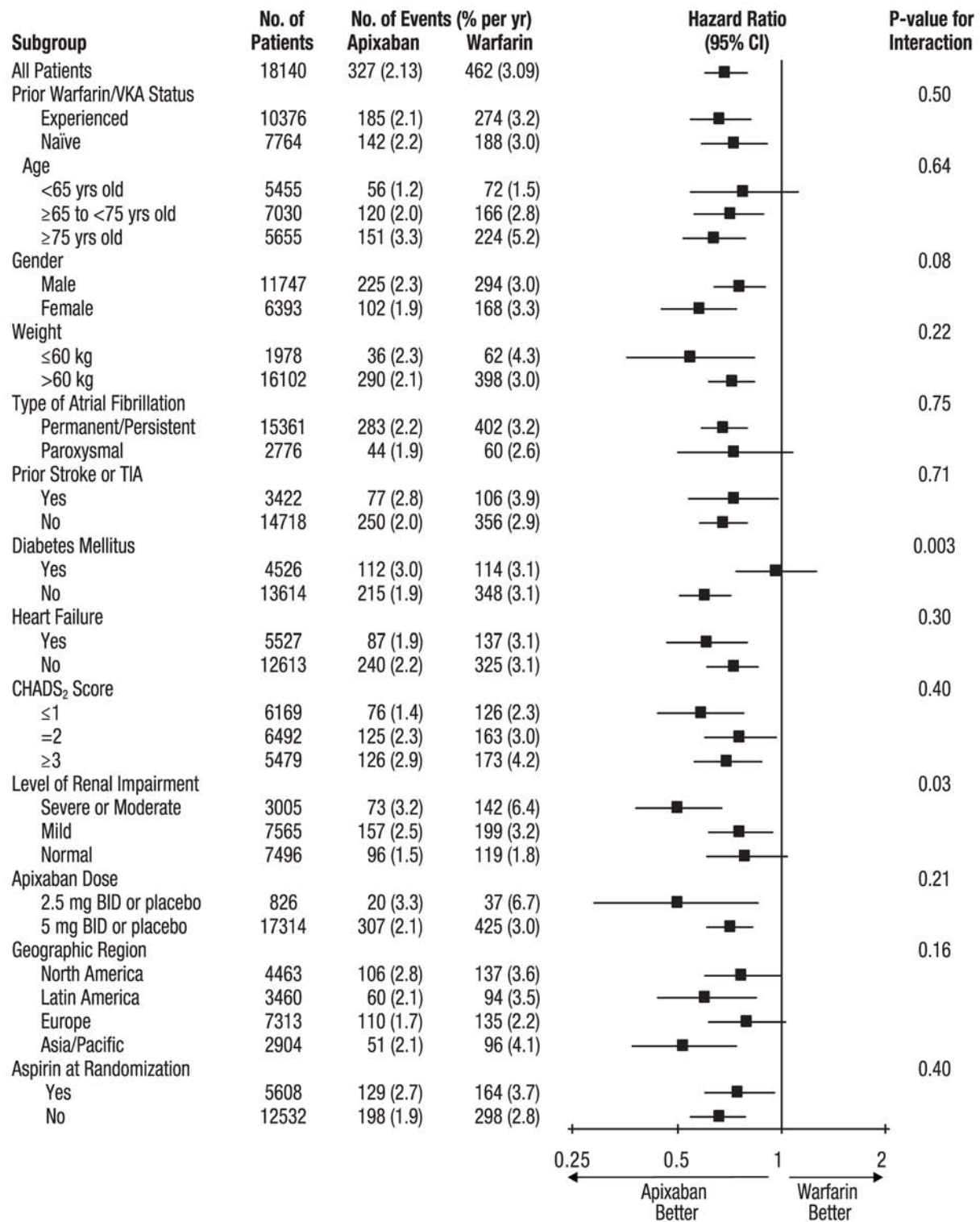


Table 2: Bleeding Events in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in AVERROES

	ELIQUIS N=2798 n (%/year)	Aspirin N=2780 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Major	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.07
Fatal	5 (0.16)	5 (0.16)	0.99 (0.23, 4.29)	-
Intracranial	11 (0.34)	11 (0.35)	0.99 (0.39, 2.51)	-

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Other Adverse Reactions

Hypersensitivity reactions (including drug hypersensitivity, such as skin rash, and anaphylactic reactions, such as allergic edema) and syncope were reported in <1% of patients receiving ELIQUIS.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

The safety of ELIQUIS has been evaluated in 1 Phase II and 3 Phase III studies including 5924 patients exposed to ELIQUIS 2.5 mg twice daily undergoing major orthopedic surgery of the lower limbs (elective hip replacement or elective knee replacement) treated for up to 38 days.

In total, 11% of the patients treated with ELIQUIS 2.5 mg twice daily experienced adverse reactions.

Bleeding results during the treatment period in the Phase III studies are shown in Table 3. Bleeding was assessed in each study beginning with the first dose of double-blind study drug.

Table 3: Bleeding During the Treatment Period in Patients Undergoing Elective Hip or Knee Replacement Surgery

Bleeding Endpoint*	ADVANCE-3 Hip Replacement Surgery		ADVANCE-2 Knee Replacement Surgery		ADVANCE-1 Knee Replacement Surgery	
	ELIQUIS 2.5 mg po bid 35±3 days	Enoxaparin 40 mg sc qd 35±3 days	ELIQUIS 2.5 mg po bid 12±2 days	Enoxaparin 40 mg sc qd 12±2 days	ELIQUIS 2.5 mg po bid 12±2 days	Enoxaparin 30 mg sc q12h 12±2 days
	First dose 12 to 24 hours post surgery	First dose 9 to 15 hours prior to surgery	First dose 12 to 24 hours post surgery	First dose 9 to 15 hours prior to surgery	First dose 12 to 24 hours post surgery	First dose 12 to 24 hours post surgery
All treated	N=2673	N=2659	N=1501	N=1508	N=1596	N=1588
Major (including surgical site)	22 (0.82%) [†]	18 (0.68%)	9 (0.60%) [‡]	14 (0.93%)	11 (0.69%)	22 (1.39%)
Fatal	0	0	0	0	0	1 (0.06%)
Hgb decrease ≥2 g/dL	13 (0.49%)	10 (0.38%)	8 (0.53%)	9 (0.60%)	10 (0.63%)	16 (1.01%)
Transfusion of ≥2 units RBC	16 (0.60%)	14 (0.53%)	5 (0.33%)	9 (0.60%)	9 (0.56%)	18 (1.13%)
Bleed at critical site [§]	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.07%)	2 (0.13%)	1 (0.06%)	4 (0.25%)
Major + CRNM [¶]	129 (4.83%)	134 (5.04%)	53 (3.53%)	72 (4.77%)	46 (2.88%)	68 (4.28%)
All	313 (11.71%)	334 (12.56%)	104 (6.93%)	126 (8.36%)	85 (5.33%)	108 (6.80%)

* All bleeding criteria included surgical site bleeding.

[†] Includes 13 subjects with major bleeding events that occurred before the first dose of apixaban (administered 12 to 24 hours post surgery).

[‡] Includes 5 subjects with major bleeding events that occurred before the first dose of apixaban (administered 12 to 24 hours post surgery).

[§] Intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, an operated joint requiring re-operation or intervention, intramuscular with compartment syndrome, or retroperitoneal. Bleeding into an operated joint requiring re-operation or intervention was present in all patients with this category of bleeding. Events and event rates include one enoxaparin-treated patient in ADVANCE-1 who also had intracranial hemorrhage.

[¶] CRNM = clinically relevant nonmajor.

Adverse reactions occurring in ≥1% of patients undergoing hip or knee replacement surgery in the 1 Phase II study and the 3 Phase III studies are listed in Table 4.

Table 4: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of Patients in Either Group Undergoing Hip or Knee Replacement Surgery

	ELIQUIS, n (%) 2.5 mg po bid N=5924	Enoxaparin, n (%) 40 mg sc qd or 30 mg sc q12h N=5904
Nausea	153 (2.6)	159 (2.7)
Anemia (including postoperative and hemorrhagic anemia, and respective laboratory parameters)	153 (2.6)	178 (3.0)
Contusion	83 (1.4)	115 (1.9)
Hemorrhage (including hematoma, and vaginal and urethral hemorrhage)	67 (1.1)	81 (1.4)
Postprocedural hemorrhage (including postprocedural hematoma, wound hemorrhage, vessel puncture site hematoma and catheter site hemorrhage)	54 (0.9)	60 (1.0)
Transaminases increased (including alanine aminotransferase increased and alanine aminotransferase abnormal)	50 (0.8)	71 (1.2)
Aspartate aminotransferase increased	47 (0.8)	69 (1.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	38 (0.6)	65 (1.1)

Less common adverse reactions in apixaban-treated patients undergoing hip or knee replacement surgery occurring at a frequency of $\geq 0.1\%$ to $< 1\%$:

Blood and lymphatic system disorders: thrombocytopenia (including platelet count decreases)

Vascular disorders: hypotension (including procedural hypotension)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: epistaxis

Gastrointestinal disorders: gastrointestinal hemorrhage (including hematemesis and melena), hematochezia

Hepatobiliary disorders: liver function test abnormal, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased

Renal and urinary disorders: hematuria (including respective laboratory parameters)

Injury, poisoning, and procedural complications: wound secretion, incision-site hemorrhage (including incision-site hematoma), operative hemorrhage

Less common adverse reactions in apixaban-treated patients undergoing hip or knee replacement surgery occurring at a frequency of <0.1%:

Gingival bleeding, hemoptysis, hypersensitivity, muscle hemorrhage, ocular hemorrhage (including conjunctival hemorrhage), rectal hemorrhage

Treatment of DVT and PE and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT or PE

The safety of ELIQUIS has been evaluated in the AMPLIFY and AMPLIFY-EXT studies, including 2676 patients exposed to ELIQUIS 10 mg twice daily, 3359 patients exposed to ELIQUIS 5 mg twice daily, and 840 patients exposed to ELIQUIS 2.5 mg twice daily.

Common adverse reactions ($\geq 1\%$) were gingival bleeding, epistaxis, contusion, hematuria, rectal hemorrhage, hematoma, menorrhagia, and hemoptysis.

AMPLIFY Study

The mean duration of exposure to ELIQUIS was 154 days and to enoxaparin/warfarin was 152 days in the AMPLIFY study. Adverse reactions related to bleeding occurred in 417 (15.6%) ELIQUIS-treated patients compared to 661 (24.6%) enoxaparin/warfarin-treated patients. The discontinuation rate due to bleeding events was 0.7% in the ELIQUIS-treated patients compared to 1.7% in enoxaparin/warfarin-treated patients in the AMPLIFY study.

In the AMPLIFY study, ELIQUIS was statistically superior to enoxaparin/warfarin in the primary safety endpoint of major bleeding (relative risk 0.31, 95% CI [0.17, 0.55], P-value <0.0001).

Bleeding results from the AMPLIFY study are summarized in Table 5.

Table 5: Bleeding Results in the AMPLIFY Study

	ELIQUIS N=2676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n (%)	Relative Risk (95% CI)
Major	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55) p<0.0001
CRNM*	103 (3.9)	215 (8.0)	
Major + CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	
Minor	313 (11.7)	505 (18.8)	
All	402 (15.0)	676 (25.1)	

* CRNM = clinically relevant nonmajor bleeding.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Adverse reactions occurring in $\geq 1\%$ of patients in the AMPLIFY study are listed in Table 6.

Table 6: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of Patients Treated for DVT and PE in the AMPLIFY Study

	ELIQUIS N=2676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n (%)
Epistaxis	77 (2.9)	146 (5.4)
Contusion	49 (1.8)	97 (3.6)
Hematuria	46 (1.7)	102 (3.8)
Menorrhagia	38 (1.4)	30 (1.1)
Hematoma	35 (1.3)	76 (2.8)
Hemoptysis	32 (1.2)	31 (1.2)
Rectal hemorrhage	26 (1.0)	39 (1.5)
Gingival bleeding	26 (1.0)	50 (1.9)

AMPLIFY-EXT Study

The mean duration of exposure to ELIQUIS was approximately 330 days and to placebo was 312 days in the AMPLIFY-EXT study. Adverse reactions related to bleeding occurred in 219 (13.3%) ELIQUIS-treated patients compared to 72 (8.7%) placebo-treated patients. The discontinuation rate due to bleeding events was approximately 1% in the ELIQUIS-treated patients compared to 0.4% in those patients in the placebo group in the AMPLIFY-EXT study.

Bleeding results from the AMPLIFY-EXT study are summarized in Table 7.

Table 7: Bleeding Results in the AMPLIFY-EXT Study

	ELIQUIS 2.5 mg N=840 n (%)	ELIQUIS 5 mg N=811 n (%)	Placebo N=826 n (%)
Major	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)
CRNM*	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)
Major + CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)
Minor	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)
All	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)

* CRNM = clinically relevant nonmajor bleeding.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Adverse reactions occurring in $\geq 1\%$ of patients in the AMPLIFY-EXT study are listed in Table 8.

Table 8: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of Patients Undergoing Extended Treatment for DVT and PE in the AMPLIFY-EXT Study

	ELIQUIS 2.5 mg N=840 n (%)	ELIQUIS 5 mg N=811 n (%)	Placebo N=826 n (%)
Epistaxis	13 (1.5)	29 (3.6)	9 (1.1)
Hematuria	12 (1.4)	17 (2.1)	9 (1.1)
Hematoma	13 (1.5)	16 (2.0)	10 (1.2)
Contusion	18 (2.1)	18 (2.2)	18 (2.2)
Gingival bleeding	12 (1.4)	9 (1.1)	3 (0.4)

Other Adverse Reactions

Less common adverse reactions in ELIQUIS-treated patients in the AMPLIFY or AMPLIFY-EXT studies occurring at a frequency of $\geq 0.1\%$ to $< 1\%$:

Blood and lymphatic system disorders: hemorrhagic anemia

Gastrointestinal disorders: hematochezia, hemorrhoidal hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, hematemesis, melena, anal hemorrhage

Injury, poisoning, and procedural complications: wound hemorrhage, postprocedural hemorrhage, traumatic hematoma, periorbital hematoma

Musculoskeletal and connective tissue disorders: muscle hemorrhage

Reproductive system and breast disorders: vaginal hemorrhage, metrorrhagia, menometrorrhagia, genital hemorrhage

Vascular disorders: hemorrhage

Skin and subcutaneous tissue disorders: ecchymosis, skin hemorrhage, petechiae

Eye disorders: conjunctival hemorrhage, retinal hemorrhage, eye hemorrhage

Investigations: blood urine present, occult blood positive, occult blood, red blood cells urine positive

General disorders and administration-site conditions: injection-site hematoma, vessel puncture-site hematoma

7 DRUG INTERACTIONS

Apixaban is a substrate of both CYP3A4 and P-gp. Inhibitors of CYP3A4 and P-gp increase exposure to apixaban and increase the risk of bleeding. Inducers of CYP3A4 and P-gp decrease exposure to apixaban and increase the risk of stroke and other thromboembolic events.

7.1 Strong Dual Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

For patients receiving ELIQUIS doses greater than 2.5 mg twice daily, the dose of ELIQUIS should be decreased by 50% when it is coadministered with drugs that are strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir, or clarithromycin) [*see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

For patients receiving ELIQUIS at a dose of 2.5 mg twice daily, avoid coadministration with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp [*see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Strong Dual Inducers of CYP3A4 and P-gp

Avoid concomitant use of ELIQUIS with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort) because such drugs will decrease exposure to apixaban [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Anticoagulants and Antiplatelet Agents

Coadministration of antiplatelet agents, fibrinolytics, heparin, aspirin, and chronic NSAID use increases the risk of bleeding.

APPRAISE-2, a placebo-controlled clinical trial of apixaban in high-risk, post-acute coronary syndrome patients treated with aspirin or the combination of aspirin and clopidogrel, was terminated early due to a higher rate of bleeding with apixaban compared to placebo. The rate of ISTH major bleeding was 2.77% per year with apixaban versus 0.62% per year with placebo in patients receiving single antiplatelet therapy and was 5.91% per year with apixaban versus 2.50% per year with placebo in those receiving dual antiplatelet therapy.

In ARISTOTLE, concomitant use of aspirin increased the bleeding risk on ELIQUIS from 1.8% per year to 3.4% per year and the bleeding risk on warfarin from 2.7% per year to 4.6% per year. In this clinical trial, there was limited (2.3%) use of dual antiplatelet therapy with ELIQUIS.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies of ELIQUIS in pregnant women. Treatment is likely to increase the risk of hemorrhage during pregnancy and delivery. ELIQUIS should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the mother and fetus.

Treatment of pregnant rats, rabbits, and mice after implantation until the end of gestation resulted in fetal exposure to apixaban, but was not associated with increased risk for fetal malformations or toxicity. No maternal or fetal deaths were attributed to bleeding. Increased incidence of maternal bleeding was observed in mice, rats, and rabbits at maternal exposures that were 19, 4, and 1 times, respectively, the human exposure of unbound drug, based on area under plasma-concentration time curve (AUC) comparisons at the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg (5 mg twice daily).

8.2 Labor and Delivery

Safety and effectiveness of ELIQUIS during labor and delivery have not been studied in clinical trials. Consider the risks of bleeding and of stroke in using ELIQUIS in this setting [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Treatment of pregnant rats from implantation (gestation Day 7) to weaning (lactation Day 21) with apixaban at a dose of 1000 mg/kg (about 5 times the human exposure based on unbound apixaban) did not result in death of offspring or death of mother rats during labor in association with uterine bleeding. However, increased incidence of maternal bleeding, primarily during gestation, occurred at apixaban doses of ≥ 25 mg/kg, a dose corresponding to ≥ 1.3 times the human exposure.

8.3 Nursing Mothers

It is unknown whether apixaban or its metabolites are excreted in human milk. Rats excrete apixaban in milk (12% of the maternal dose).

Women should be instructed either to discontinue breastfeeding or to discontinue ELIQUIS therapy, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total subjects in the ARISTOTLE and AVERROES clinical studies, $>69\%$ were 65 and older, and $>31\%$ were 75 and older. In the ADVANCE-1, ADVANCE-2, and ADVANCE-3 clinical studies, 50% of subjects were 65 and older, while 16% were 75 and older. In the AMPLIFY and AMPLIFY-EXT clinical studies, $>32\%$ of subjects were 65 and older and $>13\%$ were 75 and older. No clinically significant differences in safety or effectiveness were observed when comparing subjects in different age groups.

8.6 End-Stage Renal Disease Patients Maintained with Hemodialysis

Patients with ESRD with or without hemodialysis were not studied in clinical efficacy and safety studies with ELIQUIS; therefore, the dosing recommendation for patients with nonvalvular atrial fibrillation is based on pharmacokinetic and pharmacodynamic (anti-Factor Xa activity) data in subjects with ESRD maintained on dialysis. The recommended dose for ESRD patients maintained with hemodialysis is 5 mg orally twice daily. For ESRD patients maintained with hemodialysis with one of the following patient characteristics, age ≥ 80 years or body weight ≤ 60 kg, reduce dose to 2.5 mg twice daily [*see Dosage and Administration (2.7) and Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)*].

10 OVERDOSAGE

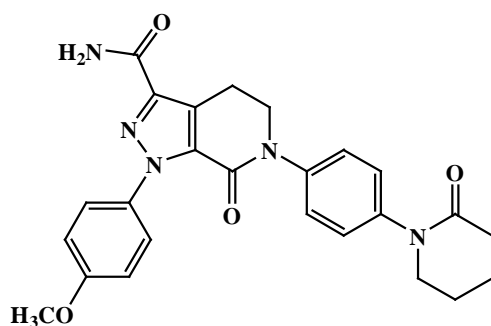
There is no antidote to ELIQUIS. Overdose of ELIQUIS increases the risk of bleeding [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

In controlled clinical trials, orally administered apixaban in healthy subjects at doses up to 50 mg daily for 3 to 7 days (25 mg twice daily for 7 days or 50 mg once daily for 3 days) had no clinically relevant adverse effects.

In healthy subjects, administration of activated charcoal 2 and 6 hours after ingestion of a 20-mg dose of apixaban reduced mean apixaban AUC by 50% and 27%, respectively. Thus, administration of activated charcoal may be useful in the management of apixaban overdose or accidental ingestion.

11 DESCRIPTION

ELIQUIS (apixaban), a factor Xa (FXa) inhibitor, is chemically described as 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide. Its molecular formula is $C_{25}H_{25}N_5O_4$, which corresponds to a molecular weight of 459.5. Apixaban has the following structural formula:



Apixaban is a white to pale-yellow powder. At physiological pH (1.2–6.8), apixaban does not ionize; its aqueous solubility across the physiological pH range is ~0.04 mg/mL.

ELIQUIS tablets are available for oral administration in strengths of 2.5 mg and 5 mg of apixaban with the following inactive ingredients: anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, and magnesium stearate. The film coating contains lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and yellow iron oxide (2.5 mg tablets) or red iron oxide (5 mg tablets).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Apixaban is a selective inhibitor of FXa. It does not require antithrombin III for antithrombotic activity. Apixaban inhibits free and clot-bound FXa, and prothrombinase activity. Apixaban has no direct effect on platelet aggregation, but indirectly inhibits platelet aggregation induced by thrombin. By inhibiting FXa, apixaban decreases thrombin generation and thrombus development.

12.2 Pharmacodynamics

As a result of FXa inhibition, apixaban prolongs clotting tests such as prothrombin time (PT), INR, and activated partial thromboplastin time (aPTT). Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose, however, are small, subject to a high degree of variability, and not useful in monitoring the anticoagulation effect of apixaban.

The Rotachrom[®] Heparin chromogenic assay was used to measure the effect of apixaban on FXa activity in humans during the apixaban development program. A concentration-dependent

increase in anti-FXa activity was observed in the dose range tested and was similar in healthy subjects and patients with AF.

This test is not recommended for assessing the anticoagulant effect of apixaban.

Pharmacodynamic Drug Interaction Studies

Pharmacodynamic drug interaction studies with aspirin, clopidogrel, aspirin and clopidogrel, prasugrel, enoxaparin, and naproxen were conducted. No pharmacodynamic interactions were observed with aspirin, clopidogrel, or prasugrel [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. A 50% to 60% increase in anti-FXa activity was observed when apixaban was coadministered with enoxaparin or naproxen.

Specific Populations

Renal impairment: Anti-FXa activity adjusted for exposure to apixaban was similar across renal function categories.

Hepatic impairment: Changes in anti-FXa activity were similar in patients with mild-to-moderate hepatic impairment and healthy subjects. However, in patients with moderate hepatic impairment, there is no clear understanding of the impact of this degree of hepatic function impairment on the coagulation cascade and its relationship to efficacy and bleeding. Patients with severe hepatic impairment were not studied.

Cardiac Electrophysiology

Apixaban has no effect on the QTc interval in humans at doses up to 50 mg.

12.3 Pharmacokinetics

Apixaban demonstrates linear pharmacokinetics with dose-proportional increases in exposure for oral doses up to 10 mg.

Absorption

The absolute bioavailability of apixaban is approximately 50% for doses up to 10 mg of ELIQUIS. Food does not affect the bioavailability of apixaban. Maximum concentrations (C_{max}) of apixaban appear 3 to 4 hours after oral administration of ELIQUIS. At doses ≥ 25 mg,

apixaban displays dissolution-limited absorption with decreased bioavailability. Following administration of a crushed 5 mg ELIQUIS tablet that was suspended in 60 mL D5W and delivered through a nasogastric tube (NGT), exposure was similar to that seen in other clinical trials involving healthy volunteers receiving a single oral 5 mg tablet dose.

Distribution

Plasma protein binding in humans is approximately 87%. The volume of distribution (V_{ss}) is approximately 21 liters.

Metabolism

Approximately 25% of an orally administered apixaban dose is recovered in urine and feces as metabolites. Apixaban is metabolized mainly via CYP3A4 with minor contributions from CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, and 2J2. O-demethylation and hydroxylation at the 3-oxopiperidinyl moiety are the major sites of biotransformation.

Unchanged apixaban is the major drug-related component in human plasma; there are no active circulating metabolites.

Elimination

Apixaban is eliminated in both urine and feces. Renal excretion accounts for about 27% of total clearance. Biliary and direct intestinal excretion contributes to elimination of apixaban in the feces.

Apixaban has a total clearance of approximately 3.3 L/hour and an apparent half-life of approximately 12 hours following oral administration.

Apixaban is a substrate of transport proteins: P-gp and breast cancer resistance protein.

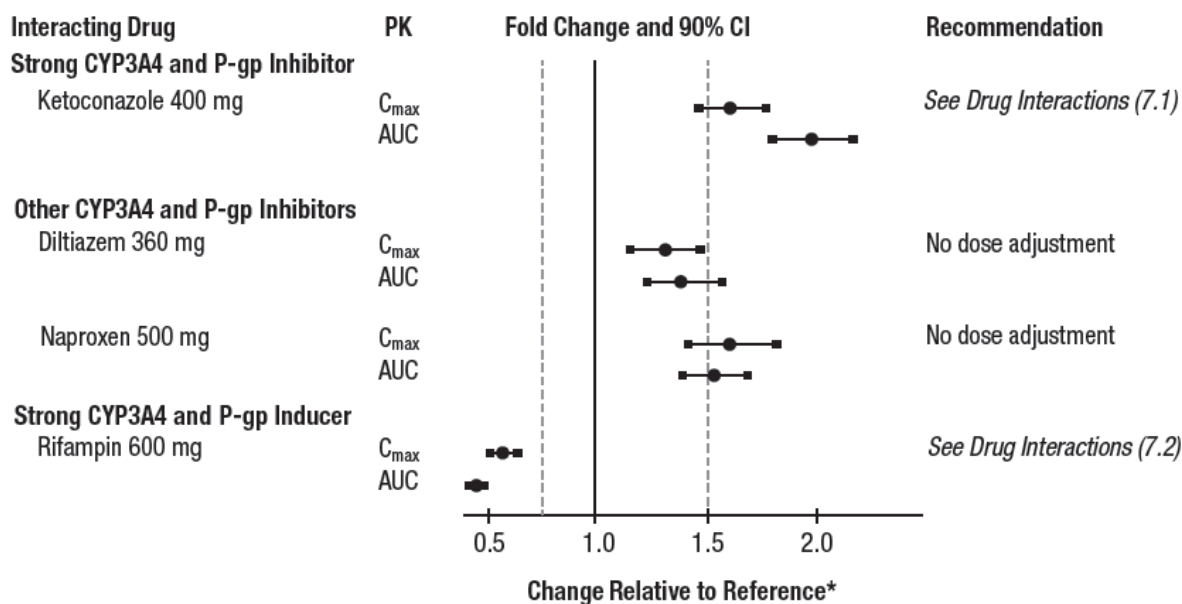
Drug Interaction Studies

In vitro apixaban studies at concentrations significantly greater than therapeutic exposures, no inhibitory effect on the activity of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5, or CYP2C19, nor induction effect on the activity of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4/5 were observed. Therefore, apixaban is not expected to alter the metabolic clearance

of coadministered drugs that are metabolized by these enzymes. Apixaban is not a significant inhibitor of P-gp.

The effects of coadministered drugs on the pharmacokinetics of apixaban and associated dose recommendations are summarized in Figure 2 [see also *Warnings and Precautions (5.2)* and *Drug Interactions (7)*].

Figure 2: Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Apixaban



* Dashed vertical lines illustrate pharmacokinetic changes that were used to inform dosing recommendations. Dosing recommendations were also informed by clinical considerations [see *Warnings and Precautions (5.2)* and *Drug Interactions (7)*].

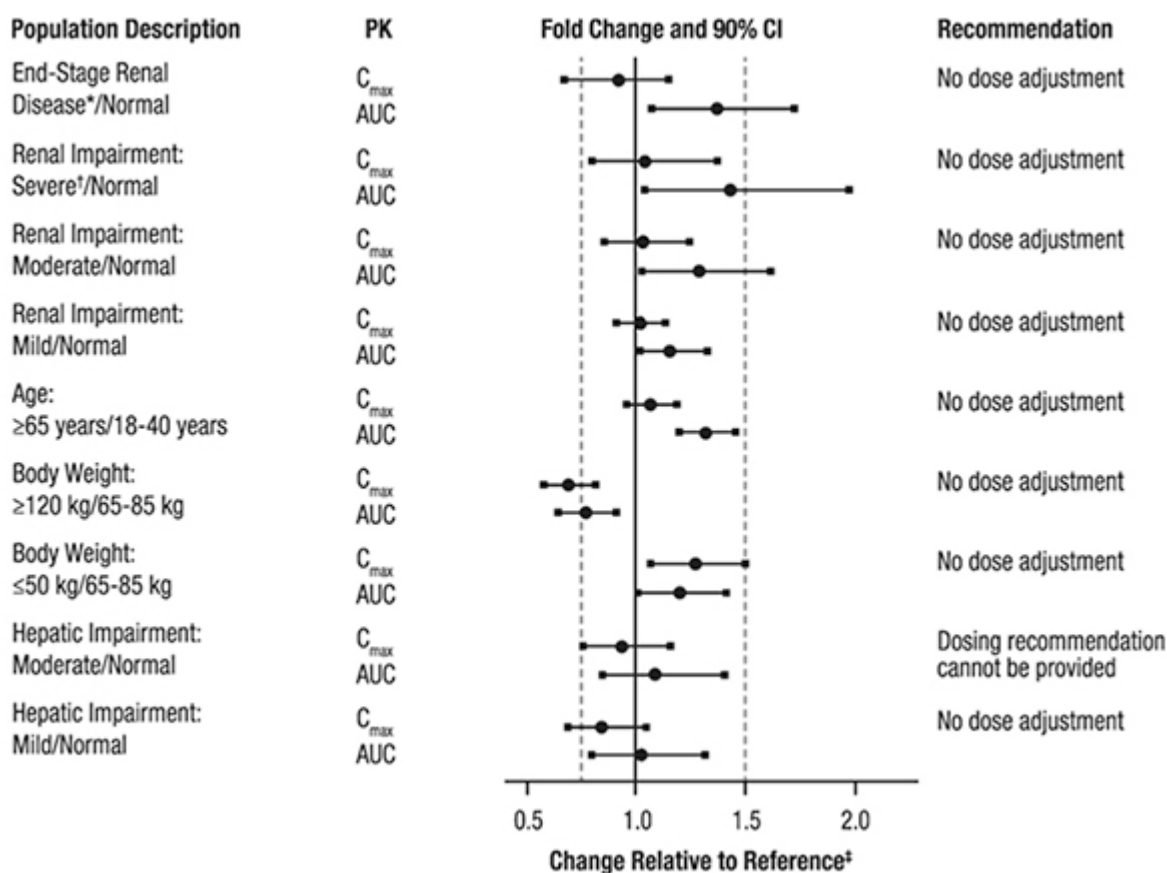
In dedicated studies conducted in healthy subjects, famotidine, atenolol, prasugrel, and enoxaparin did not meaningfully alter the pharmacokinetics of apixaban.

In studies conducted in healthy subjects, apixaban did not meaningfully alter the pharmacokinetics of digoxin, naproxen, atenolol, prasugrel, or acetylsalicylic acid.

Specific Populations

The effects of level of renal impairment, age, body weight, and level of hepatic impairment on the pharmacokinetics of apixaban are summarized in Figure 3.

Figure 3: Effect of Specific Populations on the Pharmacokinetics of Apixaban



* ESRD subjects maintained with chronic and stable hemodialysis; reported PK findings are following single dose of apixaban post hemodialysis.
 † Creatinine clearance 15 to 29 mL/min.
 ‡ Dashed vertical lines illustrate pharmacokinetic changes that were used to inform dosing recommendations.

A study in healthy subjects comparing the pharmacokinetics in males and females showed no meaningful difference.

The results across pharmacokinetic studies in normal subjects showed no differences in apixaban pharmacokinetics among White/Caucasian, Asian, and Black/African American subjects. No dose adjustment is required based on race/ethnicity.

In subjects with ESRD, a 4-hour hemodialysis session with a dialysate flow rate of 500 mL/min and a blood flow rate in the range of 350 to 500 mL/min started 2 hours after administration of a single 5 mg dose of apixaban, the AUC of apixaban was 17% greater compared to those with

normal renal function. The dialysis clearance of apixaban is approximately 18 mL/min resulting in a 14% decrease in exposure due to hemodialysis compared to off-dialysis period.

Protein binding was similar (92%-94%) between healthy controls and the on-dialysis and off-dialysis periods.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Apixaban was not carcinogenic when administered to mice and rats for up to 2 years. The systemic exposures (AUCs) of unbound apixaban in male and female mice at the highest doses tested (1500 and 3000 mg/kg/day) were 9 and 20 times, respectively, the human exposure of unbound drug at the MRHD of 10 mg/day. Systemic exposures of unbound apixaban in male and female rats at the highest dose tested (600 mg/kg/day) were 2 and 4 times, respectively, the human exposure.

Mutagenesis: Apixaban was neither mutagenic in the bacterial reverse mutation (Ames) assay, nor clastogenic in Chinese hamster ovary cells *in vitro*, in a 1-month *in vivo/in vitro* cytogenetics study in rat peripheral blood lymphocytes, or in a rat micronucleus study *in vivo*.

Impairment of Fertility: Apixaban had no effect on fertility in male or female rats when given at doses up to 600 mg/kg/day, a dose resulting in exposure levels that are 3 and 4 times, respectively, the human exposure.

Apixaban administered to female rats at doses up to 1000 mg/kg/day from implantation through the end of lactation produced no adverse findings in male offspring (F₁ generation) at doses up to 1000 mg/kg/day, a dose resulting in exposure that is 5 times the human exposure. Adverse effects in the F₁-generation female offspring were limited to decreased mating and fertility indices at 1000 mg/kg/day.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation

ARISTOTLE

Evidence for the efficacy and safety of ELIQUIS was derived from ARISTOTLE, a multinational, double-blind study in patients with nonvalvular AF comparing the effects of ELIQUIS and warfarin on the risk of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism. In ARISTOTLE, patients were randomized to ELIQUIS 5 mg orally twice daily (or 2.5 mg twice daily in subjects with at least 2 of the following characteristics: age \geq 80 years, body weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL) or to warfarin (targeted to an INR range of 2.0–3.0). Patients had to have one or more of the following additional risk factors for stroke:

- prior stroke or transient ischemic attack (TIA)
- prior systemic embolism
- age \geq 75 years
- arterial hypertension requiring treatment
- diabetes mellitus
- heart failure \geq New York Heart Association Class 2
- left ventricular ejection fraction \leq 40%

The primary objective of ARISTOTLE was to determine whether ELIQUIS 5 mg twice daily (or 2.5 mg twice daily) was effective (noninferior to warfarin) in reducing the risk of stroke (ischemic or hemorrhagic) and systemic embolism. Superiority of ELIQUIS to warfarin was also examined for the primary endpoint (rate of stroke and systemic embolism), major bleeding, and death from any cause.

A total of 18,201 patients were randomized and followed on study treatment for a median of 89 weeks. Forty-three percent of patients were vitamin K antagonist (VKA) “naive,” defined as having received \leq 30 consecutive days of treatment with warfarin or another VKA before entering the study. The mean age was 69 years and the mean CHADS₂ score (a scale from 0 to 6 used to estimate risk of stroke, with higher scores predicting greater risk) was 2.1. The population was 65% male, 83% Caucasian, 14% Asian, and 1% Black. There was a history of stroke, TIA, or non-CNS systemic embolism in 19% of patients. Concomitant diseases of patients in this study included hypertension 88%, diabetes 25%, congestive heart failure (or left

ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) 35%, and prior myocardial infarction 14%. Patients treated with warfarin in ARISTOTLE had a mean percentage of time in therapeutic range (INR 2.0–3.0) of 62%.

ELIQUIS was superior to warfarin for the primary endpoint of reducing the risk of stroke and systemic embolism (Table 9 and Figure 4). Superiority to warfarin was primarily attributable to a reduction in hemorrhagic stroke and ischemic strokes with hemorrhagic conversion compared to warfarin. Purely ischemic strokes occurred with similar rates on both drugs.

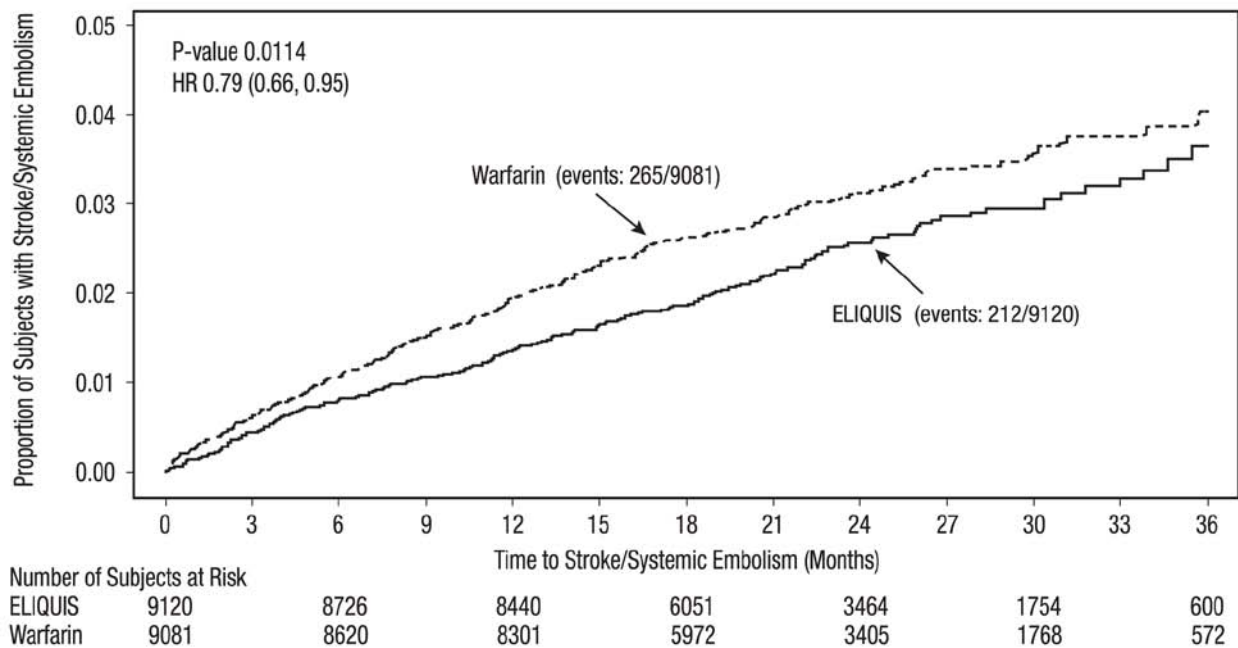
ELIQUIS also showed significantly fewer major bleeds than warfarin [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Table 9: Key Efficacy Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in ARISTOTLE (Intent-to-Treat Analysis)

	ELIQUIS N=9120 n (%/year)	Warfarin N=9081 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Stroke or systemic embolism	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.01
Stroke	199 (1.19)	250 (1.51)	0.79 (0.65, 0.95)	
Ischemic without hemorrhage	140 (0.83)	136 (0.82)	1.02 (0.81, 1.29)	
Ischemic with hemorrhagic conversion	12 (0.07)	20 (0.12)	0.60 (0.29, 1.23)	
Hemorrhagic	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Unknown	14 (0.08)	21 (0.13)	0.65 (0.33, 1.29)	
Systemic embolism	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

The primary endpoint was based on the time to first event (one per subject). Component counts are for subjects with any event, not necessarily the first.

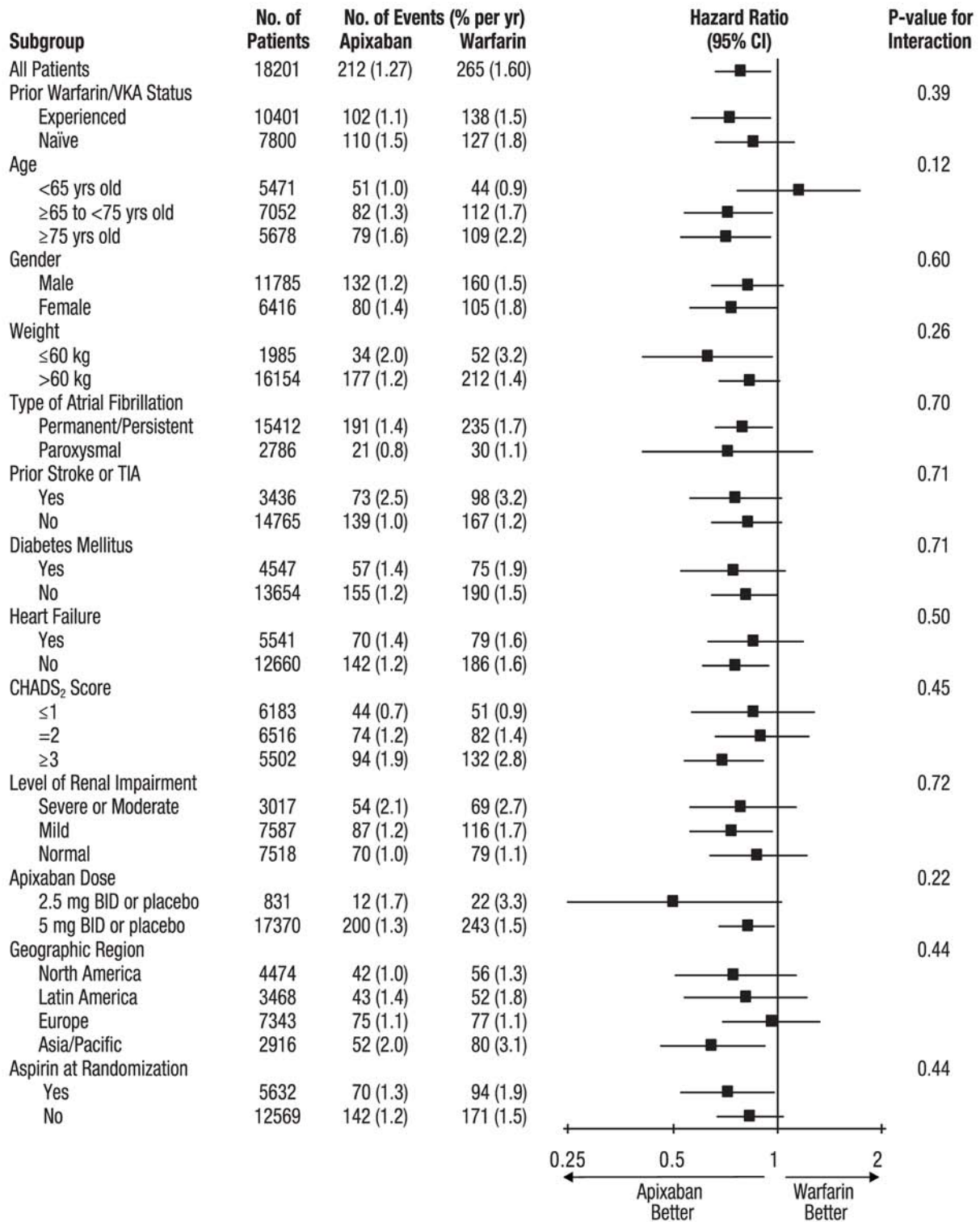
Figure 4: Kaplan-Meier Estimate of Time to First Stroke or Systemic Embolism in ARISTOTLE (Intent-to-Treat Population)



All-cause death was assessed using a sequential testing strategy that allowed testing for superiority if effects on earlier endpoints (stroke plus systemic embolus and major bleeding) were demonstrated. ELIQUIS treatment resulted in a significantly lower rate of all-cause death ($p = 0.046$) than did treatment with warfarin, primarily because of a reduction in cardiovascular death, particularly stroke deaths. Non-vascular death rates were similar in the treatment arms.

In ARISTOTLE, the results for the primary efficacy endpoint were generally consistent across most major subgroups including weight, CHADS₂ score (a scale from 0 to 6 used to predict risk of stroke in patients with AF, with higher scores predicting greater risk), prior warfarin use, level of renal impairment, geographic region, ELIQUIS dose, type of AF, and aspirin use at randomization (Figure 5).

Figure 5: Stroke and Systemic Embolism Hazard Ratios by Baseline Characteristics – ARISTOTLE Study



At the end of the ARISTOTLE study, warfarin patients who completed the study were generally maintained on a VKA with no interruption of anticoagulation. ELIQUIS patients who completed the study were generally switched to a VKA with a 2-day period of coadministration of ELIQUIS and VKA, so that some patients may not have been adequately anticoagulated after stopping ELIQUIS until attaining a stable and therapeutic INR. During the 30 days following the end of the study, there were 21 stroke or systemic embolism events in the 6791 patients (0.3%) in the ELIQUIS arm compared to 5 in the 6569 patients (0.1%) in the warfarin arm [see *Dosage and Administration (2.5)*].

AVERROES

In AVERROES, patients with nonvalvular atrial fibrillation thought not to be candidates for warfarin therapy were randomized to treatment with ELIQUIS 5 mg orally twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients) or aspirin 81 to 324 mg once daily. The primary objective of the study was to determine if ELIQUIS was superior to aspirin for preventing the composite outcome of stroke or systemic embolism. AVERROES was stopped early on the basis of a prespecified interim analysis showing a significant reduction in stroke and systemic embolism for ELIQUIS compared to aspirin that was associated with a modest increase in major bleeding (Table 10) [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Table 10: Key Efficacy Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in AVERROES

	ELIQUIS N=2807 n (%/year)	Aspirin N=2791 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Stroke or systemic embolism	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
Stroke				
Ischemic or undetermined	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	-
Hemorrhagic	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	-
Systemic embolism	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	-
MI	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	-
All-cause death	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068
Vascular death	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	-

14.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

The clinical evidence for the effectiveness of ELIQUIS is derived from the ADVANCE-1, ADVANCE-2, and ADVANCE-3 clinical trials in adult patients undergoing elective hip (ADVANCE-3) or knee (ADVANCE-2 and ADVANCE-1) replacement surgery. A total of 11,659 patients were randomized in 3 double-blind, multi-national studies. Included in this total were 1866 patients age 75 or older, 1161 patients with low body weight (≤ 60 kg), 2528 patients with Body Mass Index ≥ 33 kg/m², and 625 patients with severe or moderate renal impairment.

In the ADVANCE-3 study, 5407 patients undergoing elective hip replacement surgery were randomized to receive either ELIQUIS 2.5 mg orally twice daily or enoxaparin 40 mg subcutaneously once daily. The first dose of ELIQUIS was given 12 to 24 hours post surgery, whereas enoxaparin was started 9 to 15 hours prior to surgery. Treatment duration was 32 to 38 days.

In patients undergoing elective knee replacement surgery, ELIQUIS 2.5 mg orally twice daily was compared to enoxaparin 40 mg subcutaneously once daily (ADVANCE-2, N=3057) or enoxaparin 30 mg subcutaneously every 12 hours (ADVANCE-1, N=3195). In the ADVANCE-2 study, the first dose of ELIQUIS was given 12 to 24 hours post surgery, whereas enoxaparin was started 9 to 15 hours prior to surgery. In the ADVANCE-1 study, both ELIQUIS and enoxaparin were initiated 12 to 24 hours post surgery. Treatment duration in both ADVANCE-2 and ADVANCE-1 was 10 to 14 days.

In all 3 studies, the primary endpoint was a composite of adjudicated asymptomatic and symptomatic DVT, nonfatal PE, and all-cause death at the end of the double-blind intended treatment period. In ADVANCE-3 and ADVANCE-2, the primary endpoint was tested for noninferiority, then superiority, of ELIQUIS to enoxaparin. In ADVANCE-1, the primary endpoint was tested for noninferiority of ELIQUIS to enoxaparin.

The efficacy data are provided in Tables 11 and 12.

Table 11: Summary of Key Efficacy Analysis Results During the Intended Treatment Period for Patients Undergoing Elective Hip Replacement Surgery*

Events During 35-Day Treatment Period	ADVANCE-3		Relative Risk (95% CI) P-value
	ELIQUIS 2.5 mg po bid	Enoxaparin 40 mg sc qd	
Number of Patients	N=1949	N=1917	
Total VTE [†] /All-cause death	27 (1.39%) (0.95, 2.02)	74 (3.86%) (3.08, 4.83)	0.36 (0.22, 0.54) p<0.0001
Number of Patients	N=2708	N=2699	
All-cause death	3 (0.11%) (0.02, 0.35)	1 (0.04%) (0.00, 0.24)	
PE	3 (0.11%) (0.02, 0.35)	5 (0.19%) (0.07, 0.45)	
Symptomatic DVT	1 (0.04%) (0.00, 0.24)	5 (0.19%) (0.07, 0.45)	
Number of Patients	N=2196	N=2190	
Proximal DVT [‡]	7 (0.32%) (0.14, 0.68)	20 (0.91%) (0.59, 1.42)	
Number of Patients	N=1951	N=1908	
Distal DVT [‡]	20 (1.03%) (0.66, 1.59)	57 (2.99%) (2.31, 3.86)	

* Events associated with each endpoint were counted once per subject but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

[†] Total VTE includes symptomatic and asymptomatic DVT and PE.

[‡] Includes symptomatic and asymptomatic DVT.

Table 12: Summary of Key Efficacy Analysis Results During the Intended Treatment Period for Patients Undergoing Elective Knee Replacement Surgery*

	ADVANCE-1			ADVANCE-2		
Events during 12-day treatment period	ELIQUIS 2.5 mg po bid	Enoxaparin 30 mg sc q12h	Relative Risk (95% CI) P-value	ELIQUIS 2.5 mg po bid	Enoxaparin 40 mg sc qd	Relative Risk (95% CI) P-value
Number of Patients	N=1157	N=1130		N=976	N=997	
Total VTE [†] /All-cause death	104 (8.99%) (7.47, 10.79)	100 (8.85%) (7.33, 10.66)	1.02 (0.78, 1.32) NS	147 (15.06%) (12.95, 17.46)	243 (24.37%) (21.81, 27.14)	0.62 (0.51, 0.74) p<0.0001
Number of Patients	N=1599	N=1596		N=1528	N=1529	
All-cause death	3 (0.19%) (0.04, 0.59)	3 (0.19%) (0.04, 0.59)		2 (0.13%) (0.01, 0.52)	0 (0%) (0.00, 0.31)	
PE	16 (1.0%) (0.61, 1.64)	7 (0.44%) (0.20, 0.93)		4 (0.26%) (0.08, 0.70)	0 (0%) (0.00, 0.31)	
Symptomatic DVT	3 (0.19%) (0.04, 0.59)	7 (0.44%) (0.20, 0.93)		3 (0.20%) (0.04, 0.61)	7 (0.46%) (0.20, 0.97)	
Number of Patients	N=1254	N=1207		N=1192	N=1199	
Proximal DVT [‡]	9 (0.72%) (0.36, 1.39)	11 (0.91%) (0.49, 1.65)		9 (0.76%) (0.38, 1.46)	26 (2.17%) (1.47, 3.18)	
Number of Patients	N=1146	N=1133		N=978	N=1000	
Distal DVT [‡]	83 (7.24%) (5.88, 8.91)	91 (8.03%) (6.58, 9.78)		142 (14.52%) (12.45, 16.88)	239 (23.9%) (21.36, 26.65)	

* Events associated with each endpoint were counted once per subject but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

[†] Total VTE includes symptomatic and asymptomatic DVT and PE.

[‡] Includes symptomatic and asymptomatic DVT.

The efficacy profile of ELIQUIS was generally consistent across subgroups of interest for this indication (e.g., age, gender, race, body weight, renal impairment).

14.3 Treatment of DVT and PE and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and PE

Efficacy and safety of ELIQUIS for the treatment of DVT and PE, and for the reduction in the risk of recurrent DVT and PE following 6 to 12 months of anticoagulant treatment was derived from the AMPLIFY and AMPLIFY-EXT studies. Both studies were randomized, parallel-group,

double-blind trials in patients with symptomatic proximal DVT and/or symptomatic PE. All key safety and efficacy endpoints were adjudicated in a blinded manner by an independent committee.

AMPLIFY

The primary objective of AMPLIFY was to determine whether ELIQUIS was noninferior to enoxaparin/warfarin for the incidence of recurrent VTE (venous thromboembolism) or VTE-related death. Patients with an objectively confirmed symptomatic DVT and/or PE were randomized to treatment with ELIQUIS 10 mg twice daily orally for 7 days followed by ELIQUIS 5 mg twice daily orally for 6 months, or enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously for at least 5 days (until INR ≥ 2) followed by warfarin (target INR range 2.0-3.0) orally for 6 months. Patients who required thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent, and patients with creatinine clearance < 25 mL/min, significant liver disease, an existing heart valve or atrial fibrillation, or active bleeding were excluded from the AMPLIFY study. Patients were allowed to enter the study with or without prior parenteral anticoagulation (up to 48 hours).

A total of 5244 patients were evaluable for efficacy and were followed for a mean of 154 days in the ELIQUIS group and 152 days in the enoxaparin/warfarin group. The mean age was 57 years. The AMPLIFY study population was 59% male, 83% Caucasian, 8% Asian, and 4% Black. For patients randomized to warfarin, the mean percentage of time in therapeutic range (INR 2.0-3.0) was 60.9%.

Approximately 90% of patients enrolled in AMPLIFY had an unprovoked DVT or PE at baseline. The remaining 10% of patients with a provoked DVT or PE were required to have an additional ongoing risk factor in order to be randomized, which included previous episode of DVT or PE, immobilization, history of cancer, active cancer, and known prothrombotic genotype.

ELIQUIS was shown to be noninferior to enoxaparin/warfarin in the AMPLIFY study for the primary endpoint of recurrent symptomatic VTE (nonfatal DVT or nonfatal PE) or VTE-related death over 6 months of therapy (Table 13).

Table 13: Efficacy Results in the AMPLIFY Study

	ELIQUIS N=2609 n	Enoxaparin/Warfarin N=2635 n	Relative Risk (95% CI)
VTE or VTE-related death*	59 (2.3%)	71 (2.7%)	0.84 (0.60, 1.18)
DVT [†]	22 (0.8%)	35 (1.3%)	
PE [†]	27 (1.0%)	25 (0.9%)	
VTE-related death [†]	12 (0.4%)	16 (0.6%)	
VTE or all-cause death	84 (3.2%)	104 (4.0%)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE or CV-related death	61 (2.3%)	77 (2.9%)	0.80 (0.57, 1.11)

* Noninferior compared to enoxaparin/warfarin (P-value <0.0001).

[†] Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

In the AMPLIFY study, patients were stratified according to their index event of PE (with or without DVT) or DVT (without PE). Efficacy in the initial treatment of VTE was consistent between the two subgroups.

AMPLIFY-EXT

Patients who had been treated for DVT and/or PE for 6 to 12 months with anticoagulant therapy without having a recurrent event were randomized to treatment with ELIQUIS 2.5 mg orally twice daily, ELIQUIS 5 mg orally twice daily, or placebo for 12 months. Approximately one-third of patients participated in the AMPLIFY study prior to enrollment in the AMPLIFY-EXT study.

A total of 2482 patients were randomized to study treatment and were followed for a mean of approximately 330 days in the ELIQUIS group and 312 days in the placebo group. The mean age in the AMPLIFY-EXT study was 57 years. The study population was 57% male, 85% Caucasian, 5% Asian, and 3% Black.

The AMPLIFY-EXT study enrolled patients with either an unprovoked DVT or PE at baseline (approximately 92%) or patients with a provoked baseline event and one additional risk factor for recurrence (approximately 8%). However, patients who had experienced multiple episodes of unprovoked DVT or PE were excluded from the AMPLIFY-EXT study. In the AMPLIFY-EXT study, both doses of ELIQUIS were superior to placebo in the primary endpoint of symptomatic, recurrent VTE (nonfatal DVT or nonfatal PE), or all-cause death (Table 14).

Table 14: Efficacy Results in the AMPLIFY-EXT Study

	ELIQUIS 2.5 mg N=840	ELIQUIS 5 mg N=813	Placebo N=829	Relative Risk (95% CI)	
				ELIQUIS 2.5 mg vs Placebo	ELIQUIS 5 mg vs Placebo
	n (%)				
Recurrent VTE or all-cause death	32 (3.8)	34 (4.2)	96 (11.6)	0.33 (0.22, 0.48) p<0.0001	0.36 (0.25, 0.53) p<0.0001
DVT*	19 (2.3)	28 (3.4)	72 (8.7)		
PE*	23 (2.7)	25 (3.1)	37 (4.5)		
All-cause death	22 (2.6)	25 (3.1)	33 (4.0)		

* Patients with more than one event are counted in multiple rows.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ELIQUIS (apixaban) tablets are available as listed in the table below.

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Package Size	NDC Code
2.5 mg	Yellow, round, biconvex	Debossed with “893” on one side and “2½” on the other side	Bottles of 60	0003-0893-21
			Bottles of 180	0003-0893-41
			Hospital Unit-Dose Blister Package of 100	0003-0893-31
5 mg	Pink, oval, biconvex	Debossed with “894” on one side and “5” on the other side	Bottles of 60	0003-0894-21
			Bottles of 180	0003-0894-41
			Hospital Unit-Dose Blister Package of 100	0003-0894-31

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F-77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Advise patients of the following:

- They should not discontinue ELIQUIS without talking to their physician first.
- They should be informed that it might take longer than usual for bleeding to stop, and they may bruise or bleed more easily when treated with ELIQUIS. Advise patients about how to recognize bleeding or symptoms of hypovolemia and of the urgent need to report any unusual bleeding to their physician.
- They should tell their physicians and dentists they are taking ELIQUIS, and/or any other product known to affect bleeding (including nonprescription products, such as aspirin or NSAIDs), before any surgery or medical or dental procedure is scheduled and before any new drug is taken.
- If the patient is having neuraxial anesthesia or spinal puncture, inform the patient to watch for signs and symptoms of spinal or epidural hematomas, such as numbness or weakness of the legs, or bowel or bladder dysfunction [*see Warnings and Precautions (5.3)*]. If any of these symptoms occur, the patient should contact his or her physician immediately.
- They should tell their physicians if they are pregnant or plan to become pregnant or are breastfeeding or intend to breastfeed during treatment with ELIQUIS [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].
- If a dose is missed, the dose should be taken as soon as possible on the same day and twice-daily administration should be resumed. The dose should not be doubled to make up for a missed dose.

Manufactured by:

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey 08543 USA

Marketed by:

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey 08543 USA
and
Pfizer Inc
New York, New York 10017 USA

Rotachrom[®] is a registered trademark of Diagnostica Stago.

MEDICATION GUIDE
ELIQUIS[®] (ELL eh kwiss)
(apixaban)
tablets

What is the most important information I should know about ELIQUIS?

- **For people taking ELIQUIS for atrial fibrillation:**

People with atrial fibrillation (a type of irregular heartbeat) are at an increased risk of forming a blood clot in the heart, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body. ELIQUIS lowers your chance of having a stroke by helping to prevent clots from forming. If you stop taking ELIQUIS, you may have increased risk of forming a clot in your blood.

Do not stop taking ELIQUIS without talking to the doctor who prescribes it for you. Stopping ELIQUIS increases your risk of having a stroke.

ELIQUIS may need to be stopped, if possible, prior to surgery or a medical or dental procedure. Ask the doctor who prescribed ELIQUIS for you when you should stop taking it. Your doctor will tell you when you may start taking ELIQUIS again after your surgery or procedure. If you have to stop taking ELIQUIS, your doctor may prescribe another medicine to help prevent a blood clot from forming.

- **ELIQUIS can cause bleeding** which can be serious and rarely may lead to death. This is because ELIQUIS is a blood thinner medicine that reduces blood clotting.

You may have a higher risk of bleeding if you take ELIQUIS and take other medicines that increase your risk of bleeding, including:

- aspirin or aspirin-containing products
- long-term (chronic) use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- warfarin sodium (COUMADIN[®], JANTOVEN[®])
- any medicine that contains heparin
- selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
- other medicines to help prevent or treat blood clots

Tell your doctor if you take any of these medicines. Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if your medicine is one listed above.

While taking ELIQUIS:

- you may bruise more easily
- it may take longer than usual for any bleeding to stop

Call your doctor or get medical help right away if you have any of these signs or symptoms of bleeding when taking ELIQUIS:

- unexpected bleeding, or bleeding that lasts a long time, such as:
 - unusual bleeding from the gums
 - nosebleeds that happen often
 - menstrual bleeding or vaginal bleeding that is heavier than normal
- bleeding that is severe or you cannot control
- red, pink, or brown urine
- red or black stools (looks like tar)
- cough up blood or blood clots
- vomit blood or your vomit looks like coffee grounds
- unexpected pain, swelling, or joint pain
- headaches, feeling dizzy or weak
- **ELIQUIS is not for patients with artificial heart valves.**
- **Spinal or epidural blood clots (hematoma).** People who take a blood thinner medicine (anticoagulant) like ELIQUIS, and have medicine injected into their spinal and epidural area, or have a spinal puncture have a risk of forming a blood clot that can cause long-term or permanent loss of the ability to move (paralysis). Your risk of developing a spinal or epidural blood clot is higher if:
 - a thin tube called an epidural catheter is placed in your back to give you certain medicine
 - you take NSAIDs or a medicine to prevent blood from clotting
 - you have a history of difficult or repeated epidural or spinal punctures
 - you have a history of problems with your spine or have had surgery on your spine

If you take ELIQUIS and receive spinal anesthesia or have a spinal puncture, your doctor should watch you closely for symptoms of spinal or epidural blood clots or bleeding. Tell your doctor right away if you have tingling, numbness, or muscle weakness, especially in your legs and feet.

What is ELIQUIS?

ELIQUIS is a prescription medicine used to:

- reduce the risk of stroke and blood clots in people who have atrial fibrillation.
- reduce the risk of forming a blood clot in the legs and lungs of people who have just had hip or knee replacement surgery.
- treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism), and reduce the risk of them occurring again.

It is not known if ELIQUIS is safe and effective in children.

Who should not take ELIQUIS?

Do not take ELIQUIS if you:

- currently have certain types of abnormal bleeding.
- have had a serious allergic reaction to ELIQUIS. Ask your doctor if you are not sure.

What should I tell my doctor before taking ELIQUIS?

Before you take ELIQUIS, tell your doctor if you:

- have kidney or liver problems
- have any other medical condition
- have ever had bleeding problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ELIQUIS will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ELIQUIS passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take ELIQUIS or breastfeed. You should not do both.

Tell all of your doctors and dentists that you are taking ELIQUIS. They should talk to the doctor who prescribed ELIQUIS for you, before you have **any** surgery, medical or dental procedure.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Some of your other medicines may affect the way ELIQUIS works. Certain medicines may increase your risk of bleeding or stroke when taken with ELIQUIS. See "**What is the most important information I should know about ELIQUIS?**"

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ELIQUIS?

- **Take ELIQUIS exactly as prescribed by your doctor.**
- Take ELIQUIS twice every day with or without food.
- Do not change your dose or stop taking ELIQUIS unless your doctor tells you to.
- If you miss a dose of ELIQUIS, take it as soon as you remember. Do not take more than one dose of ELIQUIS at the same time to make up for a missed dose.
- Your doctor will decide how long you should take ELIQUIS. **Do not stop taking it without first talking with your doctor. If you are taking ELIQUIS for atrial fibrillation, stopping ELIQUIS may increase your risk of having a stroke.**
- **Do not run out of ELIQUIS. Refill your prescription before you run out.** When leaving the hospital following hip or knee replacement, be sure that you will have ELIQUIS available to avoid missing any doses.
- If you take too much ELIQUIS, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.
- Call your doctor or healthcare provider right away if you fall or injure yourself, especially if you hit your head. Your doctor or healthcare provider may need to check you.

What are the possible side effects of ELIQUIS?

- See **“What is the most important information I should know about ELIQUIS?”**
- ELIQUIS can cause a skin rash or severe allergic reaction. Call your doctor or get medical help right away if you have any of the following symptoms:
 - chest pain or tightness
 - swelling of your face or tongue
 - trouble breathing or wheezing
 - feeling dizzy or faint

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of ELIQUIS. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ELIQUIS?

Store ELIQUIS at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep ELIQUIS and all medicines out of the reach of children.

General Information about ELIQUIS

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ELIQUIS for a condition for which it was not prescribed. Do not give ELIQUIS to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about ELIQUIS that is written for health professionals.

For more information, call 1-855-354-7847 (1-855-ELIQUIS) or go to www.ELIQUIS.com.

What are the ingredients in ELIQUIS?

Active ingredient: apixaban.

Inactive ingredients: anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, and magnesium stearate. The film coating contains lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and yellow iron oxide (2.5 mg tablets) or red iron oxide (5 mg tablets).

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey 08543 USA

Marketed by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey 08543 USA
and
Pfizer Inc
New York, New York 10017 USA

COUMADIN[®] is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb Pharma Company.
All other trademarks are property of their respective companies.

Revised August 2014

米国添付文書 (USPI) の Box warning を含む第 1 項 (Indications and Usage) ～第 10 項 (Overdosage) の和訳を以下に示す。

警告： (A) 本剤の早期中止により血栓性イベントのリスクが増大する

(B) 脊髄/硬膜外血腫

(A) 本剤の早期中止により血栓性イベントのリスクが増大する

本剤を含む経口抗凝固剤を早期中止すると、血栓性イベントのリスクが増大する。病的出血以外又は治療コース終了以外の理由で本剤による抗凝固療法を中止する場合は、代替の抗凝固剤の使用を考慮すること [用法及び用量 (2.5 項)、警告及び使用上の注意 (5.1 項)、臨床成績 (14.1 項) を参照]。

(B) 脊髄/硬膜外血腫

脊髄幹麻酔や脊椎穿刺を施行中の患者では、本剤の投与により、硬膜外血腫や脊髄血腫が生じるおそれがある。このような血腫により、長期的あるいは永続的な麻痺となる可能性がある。脊髄の処置を予定している場合には、これらのリスクを考慮すること。上記の患者において硬膜外血腫又は脊髄血腫の発現リスクを増大させる因子として、以下のものが考えられる。

- 硬膜外留置カテーテルの使用
- 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、抗血小板薬、他の抗凝固剤等、止血に影響を及ぼす薬剤の併用
- 外傷又は頻回の硬膜外/脊椎穿刺の既往
- 脊柱変形又は脊椎手術の既往
- 本剤の投与から脊髄の処置までの最適時間が不明である

[警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]

神経障害の徴候・症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、緊急に処置が必要となる [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。

抗凝固療法の施行患者又は施行予定患者において脊髄の処置を行う場合は、事前にベネフィットとリスクを考慮すること [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。

1 効能又は効果

1.1 非弁膜症性心房細動における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減

本剤 (ELIQUIS[®]、アピキサバン) は、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減を適応とする。

1.2 人工股関節置換術後又は人工膝関節置換術後の深部静脈血栓症の発症抑制

本剤は、人工股関節置換術又は人工膝関節置換術の施行患者において肺塞栓症 (PE) に至るおそれのある深部静脈血栓症 (DVT) の発症抑制を適応とする。

1.3 深部静脈血栓症の治療

本剤は、深部静脈血栓症の治療を適応とする。

1.4 肺塞栓症の治療

本剤は、肺塞栓症の治療を適応とする。

1.5 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の再発リスク低減

本剤は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の初回治療後の再発リスク低減を適応とする。

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減

推奨用量として、多くの患者に対して、本剤 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

人工股関節置換術後又は人工膝関節置換術後の深部静脈血栓症の発症抑制

推奨用量として、本剤 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。初回投与は術後 12～24 時間に行うこと。

- 人工股関節置換術施行患者に対する推奨投与期間は 35 日間である。
- 人工膝関節置換術施行患者に対する推奨投与期間は 12 日間である。

深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療

推奨用量として、本剤 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

深部静脈血栓症及び肺塞栓症の再発リスク低減

推奨用量として、深部静脈血栓症又は肺塞栓症の治療を 6 ヶ月以上行った後に、本剤 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する [臨床成績 (14.3 項) 参照]。

2.2 用量調節

非弁膜症性心房細動患者：次の基準のいずれか 2 つに該当する患者に対しては、推奨用量として、本剤 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回投与する。

- 年齢 80 歳以上
- 体重 60 kg 以下

- 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上

CYP3A4 と P-gp の双方の強力な阻害剤との併用 : 1 回 2.5 mg を超える用量を 1 日 2 回投与されている患者では、チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) と P-糖蛋白 (P-gp) の双方の強力な阻害剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等) を併用するとき、本剤の用量を 50% 減量すること [薬効薬理 (12.3 項) 参照]。

すでに 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回投与されている患者では、CYP3A4 と P-gp の双方の強力な阻害剤と本剤の併用を避けること [相互作用 (7.1 項) 参照]。

2.3 飲み忘れ

予定時間に服用しなかった場合は、同日中に可及的速やかに服用させ、その後 1 日 2 回服用を再開させること。飲み忘れた分を補うために、一度に 2 回量を服用してはならない。

2.4 手術及びその他処置による一時的な投与中止

許容できない又は臨床的に問題となる出血のリスクが中～高の待機的手術又は侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な待機的手術又は侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけること。通常、本剤の投与中止から待機的手術・侵襲的手技の実施までの 24～48 時間での抗凝固剤による橋渡し治療は必要ない。手術やその他処置の実施後は、出血がないことを確認してから、可及的速やかに本剤の投与を再開すること。

2.5 抗凝固剤の切り替え

ワルファリンから本剤への切り替え : ワルファリンの投与を中止し、国際標準比 (INR) が 2.0 未満となってから本剤の投与を開始すること。

本剤からワルファリンへの切り替え : 本剤は INR に影響を及ぼすため、ワルファリンへの切り替え時の初期に測定した INR は、ワルファリンの適切な用量を決定する上で有用な指標とならないおそれがある。抗凝固療法の継続が必要な場合には、本剤の投与を中止し、本剤の次回投与予定時間に非経口の抗凝固剤をワルファリンと併用し、INR が許容範囲に達してから非経口の抗凝固剤の投与を中止すること。

本剤とワルファリン以外の抗凝固剤との切り替え : 投与中の薬剤を中止し、次回投与予定時間に切り替える薬剤の投与を開始すること。

2.6 肝障害

軽度の肝障害患者に対して本剤の用量調節は不要である。

中等度の肝障害患者では、内因系凝固異常を有するおそれがあり、これらの患者に対する本剤の使用経験は限られているため、推奨用量を示すことはできない [薬効薬理 (12.2 項) 参照]。

重度の肝障害患者に対する本剤の投与は推奨されない [薬効薬理 (12.3 項) 参照]。

2.7 腎障害

中程度の腎障害を有する非弁膜症性心房細動患者に対する用量調節については、前述のとおりである [用法及び用量 (2.2 項) 参照]。血液透析を要する末期腎疾患 (ESRD) を有する非弁膜症性心房細動患者に対する推奨用量は、本剤 1 回 5 mg を 1 日 2 回であり、さらに年齢 80 歳以上又は体重 60 kg 以下のいずれかに該当する場合は、本剤 1 回 2.5 mg 1 日 2 回に減量すること [特別な集団への投与 (8.6 項) 及び薬効薬理 (12.3 項) を参照]。

以下の適応に対して、用量調節は不要である。

- 人工股関節置換術又は人工膝関節置換術の施行患者において肺塞栓症 (PE) に至るおそれのある深部静脈血栓症の発症抑制
- 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療、並びに深部静脈血栓症及び肺塞栓症の再発リスク低減

2.8 その他の投与方法

錠剤をそのまま飲み込むことができない場合は、5 mg 錠又は 2.5 mg 錠を粉砕して 5%ブドウ糖液 60 mL に懸濁させ、直ちに経鼻胃管から送達させることも可能である [薬効薬理 (12.3 項) 参照]。粉砕し、懸濁させた本剤を経口摂取したときの情報は得られていない。

3 剤形及び含量

- 2.5 mg、黄色、円形、両面凸型のフィルムコーティング錠で、片面に「893」、反対面に「2½」の刻印入り
- 5 mg、桃色、楕円形、両面凸型のフィルムコーティング錠で、片面に「894」、反対面に「5」の刻印入り

4 禁忌

本剤は次の患者には投与しないこと。

- 病的活動性出血を有する患者 [警告及び使用上の注意 (5.2 項)、副作用 (6.1 項) を参照]
- 本剤に対する重度の過敏症反応 (アナフィラキシー反応等) を有する患者 [副作用 (6.1 項) 参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 早期中止後の血栓性イベントのリスク増大

適切な代替の抗凝固療法を行わずに、本剤を含め、経口抗凝固剤を早期中止すると、血栓性イベントのリスクが増大する。心房細動患者を対象とした臨床試験では、本剤からワルファリンへの切り替え時に脳卒中発現率の上昇が認められた。病的出血以外又は治療コース終了以外の理由で本剤の投与を中止する場合は、代替の抗凝固剤の使用を考慮すること [用法及び用量 (2.5 項)、臨床成績 (14.1 項) を参照]。

5.2 出血

本剤は出血リスクを増大させ、死に至る可能性のある重篤な出血を生じるおそれがある [用法及び用量 (2.2 項)、副作用 (6.1 項) を参照]。

止血に影響を及ぼす薬剤との併用により、出血のリスクが増大する。これらの薬剤として、アスピリンその他の抗血小板薬、他の抗凝固剤、ヘパリン、血栓溶解剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) がある [相互作用 (7.3 項) 参照]。

失血の徴候・症状について患者に知らせ、出血を認めた場合には、直ちに報告するか救急外来を受診するよう指導すること。病的活動性出血が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

アピキサバンの抗凝固作用は最終投与後少なくとも 24 時間 (すなわち、消失半減期の約 2 倍) 持続すると考えられるが、その作用を減弱させる方法は確立していない。本剤に特異的な解毒薬はない。血液透析は、アピキサバンの曝露量に大きく影響を及ぼすとは考えられない [薬効薬理 (12.3 項) 参照]。プロタミン硫酸塩やビタミン K は、本剤の抗凝固活性に影響を及ぼさないと考えられる。本剤を服用中の患者における抗線溶薬 (トラネキサム酸、アミノカプロン酸) の使用経験はない。本剤を服用中の患者に対して全身性止血薬 (デスマプレシン及びアプロチニン) を用いた場合の作用減弱に関する科学的根拠も使用経験もない。作用を減弱させる、プロトロンビン複合体濃縮製剤、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤、組換え第 VIIa 因子等の凝血促進薬の使用も考えられるが、これらの薬剤の使用について臨床試験での検討は行われていない。活性炭を経口投与するとアピキサバンの吸収は抑制され、アピキサバンの血漿中濃度が低下する [過量投与 (10 項) 参照]。

5.3 脊髄/硬膜外麻酔又は脊椎/硬膜外穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓薬が投与されている患者に、脊髄幹麻酔（脊髄/硬膜外麻酔）又は脊椎/硬膜外穿刺を行うとき、脊髄/硬膜外血腫が生じるリスクがあり、長期的又は永続的な麻痺をおこす可能性がある。

これらの事象が生じるリスクは、術後の硬膜外カテーテルの留置や止血に影響を及ぼす薬剤の併用によって増大するおそれがある。硬膜外カテーテル又は髄腔内カテーテルの抜去は、本剤の最終投与後 24 時間以上経過してから行うこと。また次回の本剤投与は、カテーテル抜去後 5 時間以上経過してから行うこと。外傷又は頻回の硬膜外/脊椎穿刺によってもリスクが増大するおそれがある。穿刺により外傷が生じた場合には、本剤の投与を 48 時間遅らせること。

神経障害の徴候・症状（下肢のしびれ感や脱力、腸管又は膀胱機能障害）の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、緊急に診断・処置が必要となる。血栓予防用抗凝固療法の施行患者又は施行予定患者において脊髄への処置を行う場合は、事前にベネフィットとリスクを考慮すること。

5.4 人工心臓弁を有する患者

人工心臓弁を有する患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、これらの患者に対する本剤の使用は推奨されない。

5.5 血行動態が不安定な患者又は血栓溶解若しくは肺塞栓除去術を要する患者の急性肺塞栓症

血行動態が不安定であるか、血栓溶解又は肺塞栓除去術を受ける可能性のある肺塞栓症患者に対する初期治療として、未分画ヘパリンの代替として本剤を投与することは推奨されない。

6 副作用

以下の重篤な副作用は、別項目にて詳述している。

- 早期中止後の血栓性イベントのリスク増大 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。
- 出血 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 脊髄/硬膜外麻酔又は脊椎/硬膜外穿刺 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験が行われる条件は様々であるため、ある薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することは不可能であり、臨床現場における発現率を反映していない場合もある。

非弁膜症性心房細動における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減

ARISTOTLE 試験及び AVERROES 試験において本剤の安全性が評価され [臨床成績 (14 項) 参照]、11,284 例に本剤 5 mg 1 日 2 回、602 例に本剤 2.5 mg 1 日 2 回が投与された。2 試験における本剤の投与期間は、9375 例で 12 ヶ月以上、3369 例で 24 ヶ月以上であった。ARISTOTLE 試験における平均投与期間は 89 週間 (15,000 患者・年超)、AVERROES 試験における平均投与期間は約 59 週間 (3000 患者・年超) であった。

いずれの試験においても投与中止の理由として最も多かったものは出血に関連する副作用であった。ARISTOTLE 試験における発現率は、本剤投与群及びワルファリン投与群でそれぞれ 1.7% 及び 2.5%、AVERROES 試験における発現率は、本剤投与群及びアスピリン投与群でそれぞれ 1.5% 及び 1.3% であった。

ARISTOTLE 試験及び AVERROES 試験における非弁膜症性心房細動患者における出血

ARISTOTLE 試験及び AVERROES 試験において投与期間中に大出血が認められた患者数及び発現率 (少なくとも 1 回出血性イベントが認められた患者の 1 年当たりの割合) を表 1 及び表 2 に示す。

大出血とは、臨床的に明らかな出血で、次の 1 つ以上を伴うものとした。2 g/dL 以上のヘモグロビン低下を伴う出血、2 単位以上の濃厚赤血球の輸血を要する出血、重要な部位 (頭蓋内、脊髄内、眼内、心嚢内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜) の少なくとも 1 つに生じた出血、又は致死性出血。頭蓋内出血には、脳内出血 (出血性脳卒中)、くも膜下出血、及び硬膜下出血が含まれた。

表 1: 非弁膜症性心房細動患者に認められた出血性イベント (ARISTOTLE 試験)

	エリキュース N=9088 n (%/年)	ワルファリン N=9052 n (%/年)	ハザード比 (95% CI*)	p 値
大出血 [†]	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	<0.0001
胃腸出血 [‡]	128 (0.83)	141 (0.93)	0.89 (0.70, 1.14)	-
頭蓋内出血	52 (0.33)	125 (0.82)	0.41 (0.30, 0.57)	-
眼内出血 [§]	32 (0.21)	22 (0.14)	1.42 (0.83, 2.45)	-
致死性出血 [¶]	10 (0.06)	37 (0.24)	0.27 (0.13, 0.53)	-
CRNM**	318 (2.08)	444 (3.00)	0.70 (0.60, 0.80)	<0.0001

* 信頼区間

[†] 国際血栓止血学会 (ISTH) 基準の大出血について、試験全体の第 1 種の過誤を制御するための逐次検定法を用いて優越性の検定を行った。

[‡] 胃腸出血には、上部消化管出血、下部消化管出血、及び直腸出血が含まれる。

[§] 眼内出血とは、眼球内部の出血をいう (結膜出血は眼内出血ではない)。

† 致死性出血とは、投与期間中の出血で死因となったものをいい、致死的な頭蓋外出血と致死的な出血性脳卒中の双方を含む。

**CRNM＝臨床的に重要な非大出血

それぞれ評価項目に関連する事象を各患者について1回カウントしたが、発現した事象が複数の評価項目に関連している場合もありうる。

ARISTOTLE 試験において、大出血に関する結果は、無作為割付け時の年齢、体重、CHADS₂スコア（脳卒中リスクの評価に用いる 0～6 の尺度で、スコアが高いほどリスクが高いと推定）、ワルファリン使用歴、地域、エリキュース投与量、心房細動の種類、及びアスピリン使用の有無等の主な部分集団の大半で概ね一致していた（図 1）。アピキサバン投与群では、糖尿病を有しない患者（1.9%/年）に比較して糖尿病患者（3.0%/年）における出血率が高かった。

図 1 : ベースライン特性格の大出血のハザード比 (ARISTOTLE 試験)

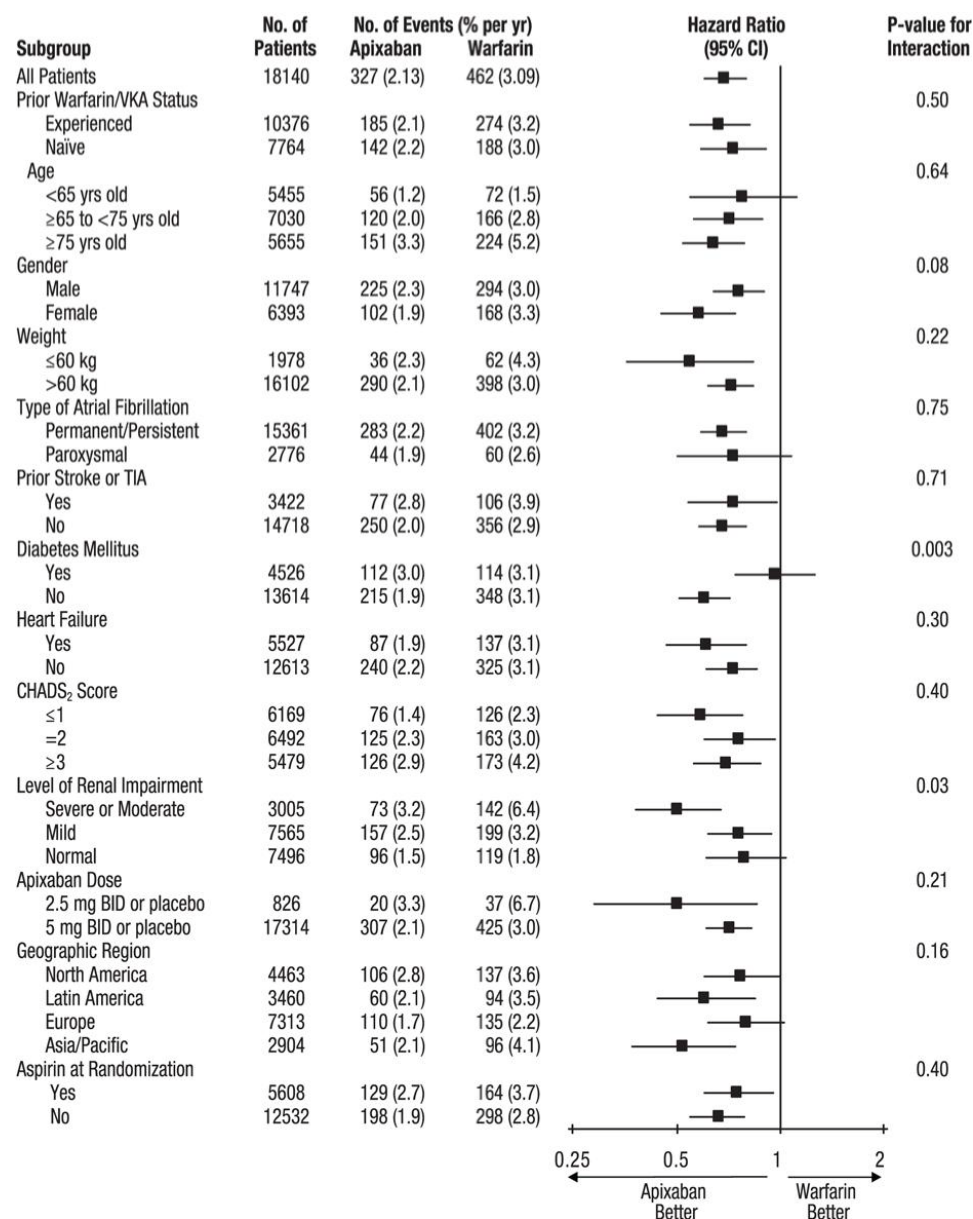


表 2 : 非弁膜症性心房細動患者に認められた出血性イベント (AVERROES 試験)

	エリキュース N=2798 n (%/年)	アスピリン N=2780 n (%/年)	ハザード比 (95% CI)	p 値
大出血	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.07
致命的出血	5 (0.16)	5 (0.16)	0.99 (0.23, 4.29)	-
頭蓋内出血	11 (0.34)	11 (0.35)	0.99 (0.39, 2.51)	-

それぞれ評価項目に関連する事象を各患者について 1 回カウントしたが、発現した事象が複数の評価項目に関連している場合もありうる。

その他の副作用

本剤を投与された患者の1%未満で、過敏症反応（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応を含む）及び失神が認められた。

人工股関節置換術後又は人工膝関節置換術後の深部静脈血栓症の発症抑制

1つの第2相試験及び3つの第3相試験において本剤の安全性が評価され、下肢の主要整形外科手術（待機的人工股関節置換術又は待機的人工膝関節置換術）を施行した5924例に対して、本剤2.5 mgが1日2回、最長で38日間投与された。

全体で、本剤2.5 mgを1日2回投与された患者の11%に副作用が発現した。

第3相試験において投与期間中に発現した出血を表3に示す。出血は、各試験における二重盲検期間の治験薬の初回投与以降に発現したものについて評価した。

表3： 待機的人工股関節置換術又は待機的人工膝関節置換術の施行患者に認められた投与期間中の出血

出血に関する評価項目*	ADVANCE-3 人工股関節置換術		ADVANCE-2 人工膝関節置換術		ADVANCE-1 人工膝関節置換術	
	エリキュース 2.5 mg 1日2回 経口投与 35±3日 初回投与 術後12~24時間	エノキサパリン 40 mg 1日1回皮 下投与 35±3日 初回投与 術前9~15時間	エリキュース 2.5 mg 1日2回経 口投与 12±2日 初回投与 術後12~24時間	エノキサパリン 40 mg 1日1回皮 下投与 12±2日 初回投与 術前9~15時間	エリキュース 2.5 mg 1日2回 経口投与 12±2日 初回投与 術後12~24時間	エノキサパリン 30 mg 12時間毎 皮下投与 12±2日 初回投与 術後12~24時間
全投与患者	N=2673	N=2659	N=1501	N=1508	N=1596	N=1588
大出血（手術部位を含む）	22 (0.82%) [†]	18 (0.68%)	9 (0.60%) [‡]	14 (0.93%)	11 (0.69%)	22 (1.39%)
致死性出血	0	0	0	0	0	1 (0.06%)
2 g/dL以上のHgb低下	13 (0.49%)	10 (0.38%)	8 (0.53%)	9 (0.60%)	10 (0.63%)	16 (1.01%)
2単位以上の赤血球輸血	16 (0.60%)	14 (0.53%)	5 (0.33%)	9 (0.60%)	9 (0.56%)	18 (1.13%)
重要な部位での出血 [§]	1 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.07%)	2 (0.13%)	1 (0.06%)	4 (0.25%)
大出血+CRNM ^{††}	129 (4.83%)	134 (5.04%)	53 (3.53%)	72 (4.77%)	46 (2.88%)	68 (4.28%)
全体	313 (11.71%)	334 (12.56%)	104 (6.93%)	126 (8.36%)	85 (5.33%)	108 (6.80%)

* 出血の基準はいずれも手術部位の出血を含む。

[†] アピキサバンの初回投与（術後12~24時間に投与）前に大出血が認められた13例を含む。

[‡] アピキサバンの初回投与（術後12~24時間に投与）前に大出血が認められた5例を含む。

[§] 頭蓋内、脊髄内、眼内、心嚢内、再手術又は処置を要する術後関節、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、又は後腹膜の出血。再手術又は処置を要する術後関節内の出血は、この分類の全例に認められた。事象数及び事象発現率には、ADVANCE-1において頭蓋内出血も認められたエノキサパリン投与群の1例が含まれる。

^{††} CRNM=臨床的に重要な非大出血

1つの第2相試験及び3つの第3相試験において、人工股関節置換術又は人工膝関節置換術の施行患者の1%以上に発現した副作用を表4に示す。

表4： 人工股関節置換術又は人工膝関節置換術の施行患者の1%以上に発現した副作用

	エリキユース, n (%) 2.5 mg 1日2回 経口投与 N=5924	エノキサパリン, n (%) 40 mg 1日1回 皮下投与又は 30 mg 12時間毎 皮下投与 N=5904
悪心	153 (2.6)	159 (2.7)
貧血 (術後貧血及び出血性貧血と、各臨床検査値を含む)	153 (2.6)	178 (3.0)
挫傷	83 (1.4)	115 (1.9)
出血 (血腫、腔出血及び尿道出血を含む)	67 (1.1)	81 (1.4)
術後出血 (術後血腫、創傷出血、血管穿刺部位血腫、カテーテル留置部位出血を含む)	54 (0.9)	60 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ異常)	50 (0.8)	71 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (0.8)	69 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	38 (0.6)	65 (1.1)

アピキサバンを投与された人工股関節置換術又は人工膝関節置換術の施行患者において認められたまれな副作用 (発現頻度 0.1%以上 1%未満) は以下のとおりである。

血液およびリンパ系障害：血小板減少症 (血小板数減少を含む)

血管障害：低血圧 (処置による低血圧を含む)

呼吸器、胸郭および縦隔障害：鼻出血

胃腸障害：胃腸出血 (吐血、メレナを含む)、血便排泄

肝胆道系障害：肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加

腎および尿路障害：血尿 (各臨床検査値を含む)

傷害、中毒および処置合併症：創部分泌、切開部位出血 (切開部位血腫を含む)、術中出血

アピキサバンを投与された人工股関節置換術又は人工膝関節置換術の施行患者において認められたまれな副作用 (発現頻度 0.1%未満) は以下のとおりである。

歯肉出血、喀血、過敏症、筋肉内出血、眼出血 (結膜出血を含む)、直腸出血

深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療、並びに深部静脈血栓症及び肺塞栓症の再発リスク低減

AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-EXT 試験において本剤の安全性が評価され、2676 例に本剤 10 mg 1日2回、3359 例に本剤 5 mg 1日2回、840 例に本剤 2.5 mg 1日2回が投与された。

多く認められた副作用（1%以上）は、歯肉出血、鼻出血、挫傷、血尿、直腸出血、血腫、月経過多、及び喀血であった。

AMPLIFY 試験

AMPLIFY 試験における平均投与期間は、エリキュース群が 154 日、エノキサパリン/ワルファリン群が 152 日であった。出血に関連する副作用は、エリキュース投与群では 417 例（15.6%）、エノキサパリン/ワルファリン投与群では 661 例（24.6%）に発現した。AMPLIFY 試験における出血性イベントによる投与中止率は、エリキュース投与群では 0.7%、エノキサパリン/ワルファリン投与群では 1.7%であった。

AMPLIFY 試験において、安全性の主要評価項目である大出血に関して、本剤はエノキサパリン/ワルファリンに対する統計学的優越性が認められた（相対リスク 0.31、95% 信頼区間 [0.17、0.55]、p 値<0.0001）。

AMPLIFY 試験で得られた出血性イベントの要約を表 5 に示す。

表 5： AMPLIFY 試験で認められた出血性イベント

	エリキュース N=2676 n (%)	エノキサパリン/ワルファリン N=2689 n (%)	相対リスク (95% CI) p<0.0001
大出血	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55) p<0.0001
CRNM*	103 (3.9)	215 (8.0)	
大出血+CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	
小出血	313 (11.7)	505 (18.8)	
全体	402 (15.0)	676 (25.1)	

* CRNM=臨床的に重要な非大出血

それぞれ評価項目に関連する事象を各患者について 1 回カウントしたが、発現した事象が複数の評価項目に関連している場合もありうる。

AMPLIFY 試験において患者の 1%以上に認められた副作用を表 6 に示す。

表 6： AMPLIFY 試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療を受けた患者の 1%以上に認められた副作用

	エリキュース N=2676 n (%)	エノキサパリン/ワルファリン N=2689 n (%)
鼻出血	77 (2.9)	146 (5.4)
挫傷	49 (1.8)	97 (3.6)
血尿	46 (1.7)	102 (3.8)
月経過多	38 (1.4)	30 (1.1)

	エリキュース N=2676 n (%)	エノキサパリン/ワルファリン N=2689 n (%)
血腫	35 (1.3)	76 (2.8)
喀血	32 (1.2)	31 (1.2)
直腸出血	26 (1.0)	39 (1.5)
歯肉出血	26 (1.0)	50 (1.9)

AMPLIFY-EXT 試験

AMPLIFY-EXT 試験における平均投与期間は、エリキュース群が約 330 日、プラセボ群が 312 日であった。出血に関連する副作用は、エリキュース投与群では 219 例（13.3%）、プラセボ投与群では 72 例（8.7%）に発現した。AMPLIFY-EXT 試験における出血性イベントによる投与中止率は、エリキュース投与群では約 1%、プラセボ投与群では 0.4%であった。

AMPLIFY-EXT 試験で得られた出血性イベントの要約を表 7 に示す。

表 7: AMPLIFY-EXT 試験で認められた出血性イベント

	エリキュース 2.5 mg N=840 n (%)	エリキュース 5 mg N=811 n (%)	プラセボ N=826 n (%)
大出血	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)
CRNM*	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)
大出血+CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)
小出血	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)
全体	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)

* CRNM=臨床的に重要な非大出血

それぞれ評価項目に関連する事象を各患者について 1 回カウントしたが、発現した事象が複数の評価項目に関連している場合もありうる。

AMPLIFY-EXT 試験において患者の 1%以上に認められた副作用を表 8 に示す。

表 8: AMPLIFY-EXT 試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の延長治療を受けた患者の 1%以上に認められた副作用

	エリキュース 2.5 mg N=840 n (%)	エリキュース 5 mg N=811 n (%)	プラセボ N=826 n (%)
鼻出血	13 (1.5)	29 (3.6)	9 (1.1)
血尿	12 (1.4)	17 (2.1)	9 (1.1)
血腫	13 (1.5)	16 (2.0)	10 (1.2)

	エリキュース 2.5 mg N=840 n (%)	エリキュース 5 mg N=811 n (%)	プラセボ N=826 n (%)
挫傷	18 (2.1)	18 (2.2)	18 (2.2)
歯肉出血	12 (1.4)	9 (1.1)	3 (0.4)

その他の副作用

AMPLIFY 試験又は AMPLIFY-EXT 試験においてエリキュースを投与された患者において認められたまれな副作用（発現頻度 0.1%以上 1%未満）は以下のとおりである。

血液およびリンパ系障害：出血性貧血

胃腸障害：血便排泄、痔出血、胃腸出血、吐血、メレナ、肛門出血

傷害、中毒および処置合併症：創傷出血、術後出血、外傷性血腫、眼窩周囲血腫

筋骨格系および結合組織障害：筋肉内出血

生殖系および乳房障害：膣出血、不正子宮出血、過長過多不規則月経、性器出血

血管障害：出血

皮膚および皮下組織障害：斑状出血、皮膚出血、点状出血

眼障害：結膜出血、網膜出血、眼出血

臨床検査：尿中血陽性、便潜血陽性、便潜血、尿中赤血球陽性

一般・全身障害および投与部位の状態：注射部位血腫、血管穿刺部位血腫

7 相互作用

アピキサバンは、CYP3A4 及び P-gp の基質となる。CYP3A4 と P-gp の阻害剤はアピキサバンの曝露量を増加させ、出血リスクを増大させる。CYP3A4 と P-gp の誘導剤は、アピキサバンの曝露量を減少させ、脳卒中その他の血栓塞栓症のリスクを増大させる。

7.1 CYP3A4 と P-gp の双方の強力な阻害剤

本剤 2.5 mg を超える用量を 1 日 2 回投与されている患者では、CYP3A4 と P-gp の双方の強力な阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル又はクラリスロマイシン等）を併用するとき、本剤の用量を 50%減量すること [用法及び用量 (2.2 項)、薬効薬理 (12.3 項) を参照]。

本剤 2.5 mg を 1 日 2 回投与されている患者では、CYP3A4 と P-gp の双方の強力な阻害剤との併用を避けること [用法及び用量 (2.2 項)、薬効薬理 (12.3 項) を参照]。

7.2 CYP3A4 と P-gp の双方の強力な誘導剤

CYP3A4 と P-gp の双方の強力な誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ等）はアピキサバンの曝露量を減少させるため、本剤との併用は避けること [薬効薬理 (12.3 項) 参照]。

7.3 抗凝固剤及び抗血小板薬

抗血小板薬、線維素溶解薬、ヘパリン、アスピリンとの併用、及び NSAID の長期使用により、出血リスクが増大する。

急性冠症候群後の高リスク患者でアスピリンを投与又はアスピリンとクロピドグレルを併用投与された患者を対象としたプラセボ対照臨床試験（APPRAISE-2 試験）は、アピキサバン群における出血率がプラセボ群に比較して高かったため、早期中止となった。ISTH 基準の大出血は、単剤による抗血小板療法を受けている患者では、プラセボ群が 0.62%/年に対してアピキサバン群は 2.77%/年、2 剤による抗血小板療法を受けている患者では、プラセボ群が 2.50%/年に対してアピキサバン群は 5.91%/年であった。

ARISTOTLE 試験では、アスピリンの併用により、本剤投与群の出血リスクは 1.8%/年から 3.4%/年に上昇し、ワルファリン投与群の出血リスクは 2.7%/年から 4.6%/年に上昇した。この臨床試験では、2 剤による抗血小板療法と本剤の併用は限られていた（2.3%）。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦への投与

胎児危険度分類 B

妊婦を対象とし、適切かつよく管理された試験は実施されていない。投与により、妊娠中及び分娩中の出血のリスクが増大する可能性がある。母親及び胎児へのベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除いて、妊娠中は本剤を使用しないこと。

妊娠ラット・ウサギ・マウスに着床から妊娠期間終了まで投与したところ、胎児にアピキサバン曝露が認められたが、胎児奇形や胎児毒性のリスク増大はみられなかった。出血を原因とする、母動物及び胎児の死亡はなかった。マウス、ラット、及びウサギでは、母動物の曝露量が最大推奨臨床用量 (MRHD) である 10 mg (5 mg、1 日 2 回) をヒトに投与したときの非結合型薬物の曝露量のそれぞれ 19 倍、4 倍、及び 1 倍 (血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) ベース) のときに母体出血の発現率上昇が認められた。

8.2 産婦への投与

産婦における本剤の安全性及び有効性は、臨床試験において検討されていないので、本剤の使用にあたっては、出血及び脳卒中のリスクを考慮すること [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。

妊娠ラットに着床 (妊娠 7 日目) から離乳 (授乳 21 日目) までアピキサバン 1000 mg/kg (ヒトにおける非結合型アピキサバンの曝露量の約 5 倍) を投与したが、分娩中の子宮出血に関連した、出生児及び母動物の死亡は認められなかった。しかし、ヒトでの曝露量の 1.3 倍以上に相当するアピキサバン 25 mg/kg 以上の投与で、主に妊娠期間中の母体出血の発現率が上昇した。

8.3 授乳婦への投与

アピキサバン又はその代謝物がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。ラットでは乳汁中へのアピキサバンの移行が認められる (母動物への投与量の 12%)。

授乳婦に対しては、本人に対する本剤の重要性を考慮して、授乳を中止するか、本剤の服用を中止するか指導すること。

8.4 小児等への投与

小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

ARISTOTLE 試験及び AVERROES 試験では、全被験者の 69%超が 65 歳以上で、31%超が 75 歳以上であった。ADVANCE-1 試験、ADVANCE-2 試験、及び ADVANCE-3 試験では、被験者の 50%が 65 歳以上であったが、75 歳以上の被験者は 16%であった。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-EXT 試験では、被験者の 32%超が 65 歳以上、13%超が 75 歳以上であった。様々な年齢群で安全性及び有効性を比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。

8.6 血液透析を要する末期腎疾患患者

本剤の臨床的有効性及び安全性に関する試験では、末期腎疾患患者 (透析患者又は非透析患者) に対する検討は行われなかった。そのため、非弁膜症性心房細動患者に対する推奨用量は、透析を要する末期腎疾患患者における薬物動態及び薬力学 (抗第 Xa 因子活性) のデータに基づくものである。血液透析を要する末期腎疾患患者に対する推奨用量は、本剤 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与であり、さらに年齢 80 歳以上又は体重 60 kg 以下のいずれかに該当する場合は、1 回 2.5 mg を 1 日 2 回に減量すること [用法及び用量 (2.7 項)、薬効薬理 (12.2 項、12.3 項) を参照]。

10 過量投与

本剤には解毒薬はない。本剤を過量投与すると出血リスクが増大する [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。

比較対照臨床試験において、健康被験者に 50 mg/日までのアピキサバンを 3～7 日間 (25 mg 1 日 2 回を 7 日間又は 50 mg 1 日 1 回を 3 日間) 経口投与したところ、臨床上重要な副作用は認められなかった。

健康被験者に本剤 20 mg を経口投与後 2 時間及び 6 時間に活性炭を投与したとき、アピキサバンの平均 AUC はそれぞれ 50%及び 27%減少した。そのため、本剤の過量投与又は誤飲の処置としては活性炭の投与が有用な場合がある。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 2.5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 2.5 mg apixaban.

Excipients with known effect:

Each 2.5 mg film-coated tablet contains 51.43 mg lactose (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Yellow, round tablets debossed with 893 on one side and 2½ on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age \geq 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA Class \geq II).

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults (see section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prevention of VTE (VTEp): elective hip or knee replacement surgery

The recommended dose of Eliquis is 2.5 mg taken orally twice daily. The initial dose should be taken 12 to 24 hours after surgery.

Physicians may consider the potential benefits of earlier anticoagulation for VTE prophylaxis as well as the risks of post-surgical bleeding in deciding on the time of administration within this time window.

In patients undergoing hip replacement surgery

The recommended duration of treatment is 32 to 38 days.

In patients undergoing knee replacement surgery

The recommended duration of treatment is 10 to 14 days.

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf)

The recommended dose of Eliquis is 5 mg taken orally twice daily.

Dose reduction

The recommended dose of Eliquis is 2.5 mg taken orally twice daily in patients with NVAf and at least two of the following characteristics: age \geq 80 years, body weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (133 micromole/L).

Therapy should be continued long term.

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)

The recommended dose of Eliquis for the treatment of acute DVT and treatment of PE is 10 mg taken orally twice daily for the first 7 days followed by 5 mg taken orally twice daily. As per available medical guidelines, short duration of treatment (at least 3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation).

The recommended dose of Eliquis for the prevention of recurrent DVT and PE is 2.5 mg taken orally twice daily. When prevention of recurrent DVT and PE is indicated, the 2.5 mg twice daily dose should be initiated following completion of 6 months of treatment with Eliquis 5 mg twice daily or with another anticoagulant, as indicated in Table 1 below (see also section 5.1).

Table 1:

	Dosing schedule	Maximum daily dose
Treatment of DVT or PE	10 mg twice daily for the first 7 days	20 mg
	followed by 5 mg twice daily	10 mg
Prevention of recurrent DVT and/or PE following completion of 6 months of treatment for DVT or PE	2.5 mg twice daily	5 mg

The duration of overall therapy should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4).

Missed Dose

If a dose is missed, the patient should take Eliquis immediately and then continue with twice daily intake as before.

Switching

Switching treatment from parenteral anticoagulants to Eliquis (and vice versa) can be done at the next scheduled dose (see section 4.5). These agents should not be administered simultaneously.

Switching from Vitamin K antagonist (VKA) therapy to Eliquis

When converting patients from Vitamin K antagonist (VKA) therapy to Eliquis, discontinue warfarin or other VKA therapy and start Eliquis when the international normalized ratio (INR) is $<$ 2.0.

Switching from Eliquis to VKA therapy

When converting patients from Eliquis to VKA therapy, continue administration of Eliquis for at least 2 days after beginning VKA therapy. After 2 days of coadministration of Eliquis with VKA therapy, obtain an INR prior to the next scheduled dose of Eliquis. Continue coadministration of Eliquis and VKA therapy until the INR is \geq 2.0.

Patients with renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2).

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) the following recommendations apply (see sections 4.4 and 5.2):

- for the prevention of VTE in elective hip or knee replacement surgery (VTEp), for the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt) apixaban is to be used with caution;

- for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf, patients should receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice daily.

Patients with serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (133 micromole/L) associated with age \geq 80 years or body weight \leq 60 kg should also receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice daily.

In patients with creatinine clearance $<$ 15 mL/min, or in patients undergoing dialysis, there is no clinical experience therefore apixaban is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with hepatic impairment

Eliquis is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 4.3).

It is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4. and 5.2).

It should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B). No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with elevated liver enzymes (ALT/AST $>$ 2 x ULN) or total bilirubin \geq 1.5 x ULN were excluded in clinical trials. Therefore Eliquis should be used with caution in this population (see sections 4.4 and 5.2). Prior to initiating Eliquis, liver function testing should be performed.

Body weight

VTEp and VTEt - No dose adjustment required (see sections 4.4 and 5.2).

NVAf - No dose adjustment required, unless criteria for dose reduction are met (see *Dose reduction* at the beginning of section 4.2).

Gender

No dose adjustment required (see section 5.2).

Elderly

VTEp and VTEt – No dose adjustment required (see sections 4.4 and 5.2).

NVAf – No dose adjustment required, unless criteria for dose reduction are met (see *Dose reduction* at the beginning of section 4.2).

Cardioversion (NVAf)

Patients can stay on apixaban while being cardioverted.

Paediatric population

The safety and efficacy of Eliquis in children and adolescents below age 18 have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Eliquis should be swallowed with water, with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Active clinically significant bleeding.

- Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 5.2).
- Lesion or condition if considered a significant risk factor for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.
- Concomitant treatment with any other anticoagulant agent e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemorrhage risk

As with other anticoagulants, patients taking Eliquis are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Eliquis administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs (see sections 4.8 and 4.9).

Although treatment with apixaban does not require routine monitoring of exposure, a calibrated quantitative anti-Factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of apixaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery (see section 5.1).

Interaction with other medicinal products affecting haemostasis

Due to an increased bleeding risk, concomitant treatment with any other anticoagulants is contraindicated (see section 4.3).

The concomitant use of Eliquis with antiplatelet agents increases the risk of bleeding (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including acetylsalicylic acid.

Following surgery, other platelet aggregation inhibitors are not recommended concomitantly with Eliquis (see section 4.5).

In patients with atrial fibrillation and conditions that warrant mono or dual antiplatelet therapy, a careful assessment of the potential benefits against the potential risks should be made before combining this therapy with Eliquis.

In a clinical trial of patients with atrial fibrillation, concomitant use of ASA increased the major bleeding risk on apixaban from 1.8% per year to 3.4% per year and increased the bleeding risk on warfarin from 2.7% per year to 4.6% per year. In this clinical trial, there was limited (2.1%) use of concomitant dual antiplatelet therapy.

In a clinical trial of high-risk post acute coronary syndrome patients, characterized by multiple cardiac and non-cardiac comorbidities, who received ASA or the combination of ASA and clopidogrel, a significant increase in risk of ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) major bleeding was reported for apixaban (5.13% per year) compared to placebo (2.04% per year) .

Use of Thrombolytic agents for the treatment of acute ischemic stroke

There is very limited experience with the use of thrombolytic agents for the treatment of acute ischemic stroke in patients administered apixaban.

Patients with prosthetic heart valves

Safety and efficacy of Eliquis have not been studied in patients with prosthetic heart valves, with or without atrial fibrillation. Therefore, the use of Eliquis is not recommended in this setting.

Surgery and invasive procedures

Eliquis should be discontinued at least 48 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a moderate or high risk of bleeding. This includes interventions for which the probability of clinically significant bleeding cannot be excluded or for which the risk of bleeding would be unacceptable.

Eliquis should be discontinued at least 24 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a low risk of bleeding. This includes interventions for which any bleeding that occurs is expected to be minimal, non-critical in its location or easily controlled.

If surgery or invasive procedures cannot be delayed, appropriate caution should be exercised, taking into consideration an increased risk of bleeding. This risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention.

Apixaban should be restarted after the invasive procedure or surgical intervention as soon as possible provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established (for cardioversion see section 4.2).

Temporary discontinuation

Discontinuing anticoagulants, including Eliquis, for active bleeding, elective surgery, or invasive procedures places patients at an increased risk of thrombosis. Lapses in therapy should be avoided and if anticoagulation with Eliquis must be temporarily discontinued for any reason, therapy should be restarted as soon as possible.

Spinal/epidural anaesthesia or puncture

When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. Indwelling epidural or intrathecal catheters must be removed at least 5 hours prior to the first dose of Eliquis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g., numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis.

There is no clinical experience with the use of apixaban with indwelling intrathecal or epidural catheters. In case there is such need and based on the general PK characteristics of apixaban, a time interval of 20-30 hours (i.e., 2 x half-life) between the last dose of apixaban and catheter withdrawal should elapse, and at least one dose should be omitted before catheter withdrawal. The next dose of apixaban may be given at least 5 hours after catheter removal. As with all new anticoagulant drugs, experience with neuraxial blockade is limited and extreme caution is therefore recommended when using apixaban in the presence of neuraxial blockade.

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

Eliquis is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of apixaban have not been established in these clinical situations.

Patients with active cancer

Efficacy and safety of apixaban in the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt) in patients with active cancer have not been established.

Renal impairment

Limited clinical data indicate that apixaban plasma concentrations are increased in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) which may lead to an increased bleeding risk. For the prevention of VTE in elective hip or knee replacement surgery (VTEp), the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt), apixaban is to be used with caution in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) (see sections 4.2 and 5.2).

For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf, patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min), and patients with serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L) associated with age ≥ 80 years or body weight ≤ 60 kg should receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice daily (see section 4.2);

In patients with creatinine clearance < 15 mL/min, or in patients undergoing dialysis, there is no clinical experience therefore apixaban is not recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Elderly patients

Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Also, the co-administration of Eliquis with ASA in elderly patients should be used cautiously because of a potentially higher bleeding risk.

Body weight

Low body weight (< 60 kg) may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Hepatic impairment

Eliquis is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 4.3).

It is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

It should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B) (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with elevated liver enzymes ALT/AST > 2 x ULN or total bilirubin ≥ 1.5 x ULN were excluded in clinical trials. Therefore Eliquis should be used cautiously in this population (see section 5.2). Prior to initiating Eliquis, liver function testing should be performed.

Interaction with inhibitors of both cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp)

The use of Eliquis is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, such as azole-antimycotics (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) and HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir). These medicinal products may increase apixaban exposure by 2-fold (see section 4.5), or greater in the presence of additional factors that increase apixaban exposure (e.g., severe renal impairment).

Interaction with inducers of both CYP3A4 and P-gp

The concomitant use of Eliquis with strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may lead to a ~50% reduction in apixaban exposure. In a clinical study in atrial fibrillation patients, diminished efficacy and a higher risk of bleeding were observed with coadministration of apixaban with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp compared with using apixaban alone.

In patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp the following recommendations apply (see section 4.5):

- for the prevention of VTE in elective hip or knee replacement surgery, for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf and for the prevention of recurrent DVT and PE, apixaban should be used with caution;

- for the treatment of DVT and treatment of PE, apixaban should not be used since efficacy may be compromised.

Hip fracture surgery

Apixaban has not been studied in clinical trials in patients undergoing hip fracture surgery to evaluate efficacy and safety in these patients. Therefore, it is not recommended in these patients.

Laboratory parameters

Clotting tests (e.g., PT, INR, and aPTT) are affected as expected by the mechanism of action of apixaban. Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose are small and subject to a high degree of variability (see section 5.1).

Information about excipients

Eliquis contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Co-administration of apixaban with ketoconazole (400 mg once a day), a strong inhibitor of both CYP3A4 and P-gp, led to a 2-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.6-fold increase in mean apixaban C_{max} .

The use of Eliquis is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, such as azole-antimycotics (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) and HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir) (see section 4.4).

Active substances which are not considered strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, (eg. diltiazem, naproxen, amiodarone, verapamil, quinidine) are expected to increase apixaban plasma concentration to a lesser extent. Diltiazem (360 mg once a day), for instance, considered a moderate CYP3A4 and a weak P-gp inhibitor, led to a 1.4-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.3-fold increase in C_{max} . Naproxen (500 mg, single dose) an inhibitor of P-gp but not an inhibitor of CYP3A4, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. No dose adjustment for apixaban is required when co-administered with less potent inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp.

Inducers of CYP3A4 and P-gp

Co-administration of apixaban with rifampicin, a strong inducer of both CYP3A4 and P-gp, led to an approximate 54% and 42% decrease in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. The concomitant use of apixaban with other strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may also lead to reduced apixaban plasma concentrations. No dose adjustment for apixaban is required during concomitant therapy with such agents, however in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp apixaban should be used with caution for the prevention of VTE in elective hip or knee replacement surgery, for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf and for the prevention of recurrent DVT and PE.

Apixaban is not recommended for the treatment of DVT and PE in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp since efficacy may be compromised (see section 4.4).

Anticoagulants, platelet aggregation inhibitors and NSAIDs

Due to an increased bleeding risk, concomitant treatment with any other anticoagulants is contraindicated (see section 4.3).

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with apixaban (5 mg single dose), an additive effect on anti-Factor Xa activity was observed.

Pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were not evident when apixaban was co-administered with ASA 325 mg once a day.

Apixaban co-administered with clopidogrel (75 mg once a day) or with the combination of clopidogrel 75 mg and ASA 162 mg once daily, or with prasugrel (60 mg followed by 10 mg once daily) in Phase 1 studies did not show a relevant increase in template bleeding time, or further inhibition of platelet aggregation, compared to administration of the antiplatelet agents without apixaban. Increases in clotting tests (PT, INR, and aPTT) were consistent with the effects of apixaban alone.

Naproxen (500 mg), an inhibitor of P-gp, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. Corresponding increases in clotting tests were observed for apixaban. No changes were observed in the effect of naproxen on arachidonic acid-induced platelet aggregation and no clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of apixaban and naproxen.

Despite these findings, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response when antiplatelet agents are co-administered with apixaban. Eliquis should be used with caution when co-administered with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) because these medicinal products typically increase the bleeding risk. A significant increase in bleeding risk was reported with the triple combination of apixaban, ASA and clopidogrel in a clinical study in patients with acute coronary syndrome (see section 4.4).

Agents associated with serious bleeding are not recommended concomitantly with Eliquis, such as: thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, thienopyridines (e.g., clopidogrel), dipyridamole, dextran and sulfapyrazone.

Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when apixaban was co-administered with atenolol or famotidine. Co-administration of apixaban 10 mg with atenolol 100 mg did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of apixaban. Following administration of the two medicinal products together, mean apixaban AUC and C_{max} were 15% and 18% lower than when administered alone. The administration of apixaban 10 mg with famotidine 40 mg had no effect on apixaban AUC or C_{max} .

Effect of apixaban on other medicinal products

In vitro apixaban studies showed no inhibitory effect on the activity of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) and weak inhibitory effect on the activity of CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) at concentrations that are significantly greater than peak plasma concentrations observed in patients. Apixaban did not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 at a concentration up to $20 \mu M$. Therefore, apixaban is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered drugs that are metabolized by these enzymes. Apixaban is not a significant inhibitor of P-gp.

In studies conducted in healthy subjects, as described below, apixaban did not meaningfully alter the pharmacokinetics of digoxin, naproxen, or atenolol.

Digoxin: Co-administration of apixaban (20 mg once a day) and digoxin (0.25 mg once a day), a P-gp substrate, did not affect digoxin AUC or C_{max} . Therefore, apixaban does not inhibit P-gp mediated substrate transport.

Naproxen: Co-administration of single doses of apixaban (10 mg) and naproxen (500 mg), a commonly used NSAID, did not have any effect on the naproxen AUC or C_{max} .

Atenolol: Co-administration of a single dose of apixaban (10 mg) and atenolol (100 mg), a common beta-blocker, did not alter the pharmacokinetics of atenolol.

Activated Charcoal

Administration of activated charcoal reduces apixaban exposure (see section 4.9).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of apixaban in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Apixaban is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether apixaban or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of apixaban in milk. In rat milk, a high milk to maternal plasma ratio (C_{max} about 8, AUC about 30) was found, possibly due to active transport into the milk. A risk to newborns and infants cannot be excluded.

A decision must be made to either discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from apixaban therapy.

Fertility

Studies in animals dosed with apixaban have shown no effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Eliquis has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of apixaban has been investigated in 7 Phase III clinical studies including more than 21,000 patients: more than 5,000 patients in VTEp studies, more than 11,000 patients in NVAf studies and more than 4,000 patients in the VTE treatment (VTEt) studies, for an average total exposure of 20 days, 1.7 years and 221 days respectively (see section 5.1).

Common adverse reactions were haemorrhage, contusion, epistaxis, and haematoma (see Table 2 for adverse event profile and frequencies by indication).

In the VTEp studies, in total, 11% of the patients treated with apixaban 2.5 mg twice daily experienced adverse reactions. The overall incidence of adverse reactions related to bleeding with apixaban was 10% in the apixaban vs enoxaparin studies.

In the NVAF studies, the overall incidence of adverse reactions related to bleeding with apixaban was 24.3% in the apixaban vs warfarin study and 9.6% in the apixaban vs aspirin study. In the apixaban vs warfarin study the incidence of ISTH major gastrointestinal bleeds (including upper GI, lower GI, and rectal bleeding) with apixaban was 0.76%/year. The incidence of ISTH major intraocular bleeding with apixaban was 0.18%/year.

In the VTEt studies, the overall incidence of adverse reactions related to bleeding with apixaban was 15.6% in the apixaban vs enoxaparin/warfarin study and 13.3% in the apixaban vs placebo study (see section 5.1).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 shows the adverse reactions ranked under headings of System Organ Class and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data) for VTEp, NVAF, and VTEt respectively.

Table 2

System Organ Class	Prevention of VTE in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery (VTEp)	Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAF, with one or more risk factors (NVAF)	Treatment of DVT and PE, and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>			
Anaemia	Common	-	-
Thrombocytopenia	Uncommon	-	-
<i>Immune system disorders</i>			
Hypersensitivity, allergic edema and Anaphylaxis	Rare	Uncommon	-
<i>Nervous system disorders</i>			
Brain haemorrhage	-	Uncommon	Rare
<i>Eye disorders</i>			
Eye haemorrhage (including conjunctival haemorrhage)	Rare	Common	Uncommon
<i>Vascular disorders</i>			
Haemorrhage, haematoma	Common	Common	Common
Hypotension (including procedural hypotension)	Uncommon	-	-
Intra-abdominal haemorrhage	-	Uncommon	-
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>			
Epistaxis	Uncommon	Common	Common
Haemoptysis	Rare	Uncommon	Uncommon
Respiratory tract haemorrhage	-	Rare	Rare

System Organ Class	Prevention of VTE in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery (VTEp)	Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf, with one or more risk factors (NVAf)	Treatment of DVT and PE, and prevention of recurrent DVT and PE (VTET)
<i>Gastrointestinal disorders</i>			
Nausea	Common	-	-
Gastrointestinal haemorrhage	Uncommon	Common	Common
Haemorrhoidal haemorrhage, mouth haemorrhage	-	Uncommon	-
Haematochezia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Rectal haemorrhage, gingival bleeding	Rare	Common	Common
Retroperitoneal haemorrhage	-	Rare	-
<i>Hepatobiliary disorders</i>			
Transaminases increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, liver function test abnormal, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased	Uncommon	-	-
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			
Skin rash	-	Uncommon	-
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>			
Muscle haemorrhage	Rare	-	-
<i>Renal and urinary disorders</i>			
Haematuria	Uncommon	Common	Common
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			
Abnormal vaginal haemorrhage, urogenital haemorrhage	-	Uncommon	Uncommon
<i>General disorders and administration site conditions</i>			
Application site bleeding	-	Uncommon	-
<i>Investigations</i>			
Occult blood positive	-	Uncommon	Uncommon
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>			
Contusion	Common	Common	Common
Post procedural haemorrhage (including post procedural haematoma, wound haemorrhage, vessel puncture site haematoma and catheter site haemorrhage), wound secretion, incision site haemorrhage (including incision site haematoma), operative haemorrhage	Uncommon	-	-
Traumatic haemorrhage, post procedural haemorrhage, incision site haemorrhage	-	Uncommon	Uncommon

The use of Eliquis may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ, which may result in posthaemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity will vary according to the location and degree or extent of the bleeding (see section 4.4 and section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no antidote to Eliquis. Overdose of apixaban may result in a higher risk of bleeding. In the event of haemorrhagic complications, treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated. The initiation of appropriate treatment, e.g., surgical haemostasis or the transfusion of fresh frozen plasma should be considered.

In controlled clinical trials, orally-administered apixaban in healthy subjects at doses up to 50 mg daily for 3 to 7 days (25 mg twice daily (bid) for 7 days or 50 mg once daily (OD) for 3 days) had no clinically relevant adverse effects.

In healthy subjects, administration of activated charcoal 2 and 6 hours after ingestion of a 20-mg dose of apixaban reduced mean apixaban AUC by 50% and 27%, respectively, and had no impact on C_{max} . Mean half-life of apixaban decreased from 13.4 hours when apixaban was administered alone to 5.3 hours and 4.9 hours, respectively, when activated charcoal was administered 2 and 6 hours after apixaban. Thus, administration of activated charcoal may be useful in the management of apixaban overdose or accidental ingestion.

If life-threatening bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of recombinant factor VIIa may be considered. However, there is currently no experience with the use of recombinant factor VIIa in individuals receiving apixaban. Re-dosing of recombinant factor VIIa could be considered and titrated depending on improvement of bleeding.

Depending on local availability, a consultation of a coagulation expert should be considered in case of major bleedings.

Haemodialysis decreased apixaban AUC by 14% in subjects with end-stage renal disease (ESRD), when a single dose of apixaban 5 mg was administered orally. Therefore, haemodialysis is unlikely to be an effective means of managing apixaban overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF02

Mechanism of action

Apixaban is a potent, oral, reversible, direct and highly selective active site inhibitor of factor Xa. It does not require antithrombin III for antithrombotic activity. Apixaban inhibits free and clot-bound factor Xa, and prothrombinase activity. Apixaban has no direct effects on platelet aggregation, but indirectly inhibits platelet aggregation induced by thrombin. By inhibiting factor Xa, apixaban prevents thrombin generation and thrombus development. Preclinical studies of apixaban in animal models have demonstrated antithrombotic efficacy in the prevention of arterial and venous thrombosis at doses that preserved haemostasis.

Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic effects of apixaban are reflective of the mechanism of action (FXa inhibition). As a result of FXa inhibition, apixaban prolongs clotting tests such as prothrombin time (PT), INR and activated partial thromboplastin time (aPTT). Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose are small and subject to a high degree of variability. They are not recommended to assess the pharmacodynamic effects of apixaban.

Apixaban also demonstrates anti-FXa activity as evident by reduction in Factor Xa enzyme activity in multiple commercial anti-FXa kits, however results differ across kits. Data from clinical trials are only available for the Rotachrom Heparin chromogenic assay. Anti-FXa activity exhibits a close direct linear relationship with apixaban plasma concentration, reaching maximum values at the time of apixaban peak plasma concentrations. The relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity is approximately linear over a wide dose range of apixaban.

Table 3 below shows the predicted steady state exposure and anti-Factor Xa activity for each indication. In patients taking apixaban for the prevention of VTE following hip or knee replacement surgery, the results demonstrate a less than 1.6-fold fluctuation in peak-to-trough levels. In nonvalvular atrial fibrillation patients taking apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the results demonstrate a less than 1.7-fold fluctuation in peak-to-trough levels. In patients taking apixaban for the treatment of DVT and PE or prevention of recurrent DVT and PE, the results demonstrate a less than 2.2-fold fluctuation in peak-to-trough levels.

Table 3: Predicted Apixaban Steady-state Exposure and Anti-Xa Activity				
	Apix. C_{max} (ng/mL)	Apix. C_{min} (ng/mL)	Apix. Anti-Xa Activity Max (IU/mL)	Apix. Anti-Xa Activity Min (IU/mL)
	Median [5th, 95th Percentile]			
<i>Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery</i>				
2.5 mg BID	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
<i>Prevention of stroke and systemic embolism: NVAf</i>				
2.5 mg BID*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg BID	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
<i>Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)</i>				
2.5 mg BID	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg BID	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg BID	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Dose adjusted population based on 2 of 3 dose reduction criteria in the ARISTOTLE study.

Although treatment with apixaban does not require routine monitoring of exposure, a calibrated quantitative anti-Factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of apixaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery.

Clinical efficacy and safety

Prevention of VTE (VTEp): elective hip or knee replacement surgery

The apixaban clinical program was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the prevention of VTE in a broad range of adult patients undergoing elective hip or knee replacement. A total of 8,464 patients were randomized in two pivotal, double-blind, multi-national studies, comparing apixaban 2.5 mg given orally twice daily (4,236 patients) or enoxaparin 40 mg once daily (4,228 patients). Included in this total were 1,262 patients (618 in the apixaban group) of age 75 or older, 1,004 patients (499 in the apixaban group) with low body weight (≤ 60 kg), 1,495 patients (743

in the apixaban group) with BMI ≥ 33 kg/m², and 415 patients (203 in the apixaban group) with moderate renal impairment.

The ADVANCE-3 study included 5,407 patients undergoing elective hip replacement, and the ADVANCE-2 study included 3,057 patients undergoing elective knee replacement. Subjects received either apixaban 2.5 mg given orally twice daily (po bid) or enoxaparin 40 mg administered subcutaneously once daily (sc od). The first dose of apixaban was given 12 to 24 hours post-surgery, whereas enoxaparin was started 9 to 15 hours prior to surgery. Both apixaban and enoxaparin were given for 32-38 days in the ADVANCE-3 study and for 10-14 days in the ADVANCE-2 study.

Based on patient medical history in the studied population of ADVANCE-3 and ADVANCE-2 (8,464 patients), 46% had hypertension, 10% had hyperlipidemia, 9% had diabetes, and 8% had coronary artery disease.

Apixaban demonstrated a statistically superior reduction in the primary endpoint, a composite of all VTE/all cause death, and in the Major VTE endpoint, a composite of proximal DVT, non-fatal PE, and VTE-related death, compared to enoxaparin in both elective hip or knee replacement surgery (see Table 4).

Table 4: Efficacy results from pivotal phase III studies

Study	ADVANCE-3 (hip)			ADVANCE-2 (knee)		
	Apixaban 2.5 mg po bid 35 \pm 3 d	Enoxaparin 40 mg sc od 35 \pm 3 d	p-value	Apixaban 2.5 mg po bid 12 \pm 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od 12 \pm 2 d	p-value
Total VTE/all-cause death						
Number of events/subjects	27/1949 1.39%	74/1917 3.86%	<0.0001	147/976 15.06%	243/997 24.37%	<0.0001
Event Rate						
Relative Risk 95% CI	0.36 (0.22, 0.54)			0.62 (0.51, 0.74)		
Major VTE						
Number of events/subjects	10/2199 0.45%	25/2195 1.14%	0.0107	13/1195 1.09%	26/1199 2.17%	0.0373
Event Rate						
Relative Risk 95% CI	0.40 (0.15, 0.80)			0.50 (0.26, 0.97)		

The safety endpoints of major bleeding, the composite of major and clinically relevant non-major (CRNM) bleeding, and all bleeding showed similar rates for patients treated with apixaban 2.5 mg compared with enoxaparin 40 mg (see Table 5). All the bleeding criteria included surgical site bleeding.

Table 5: Bleeding results from pivotal phase III studies*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2.5 mg po bid 35 \pm 3 d	Enoxaparin 40 mg sc od 35 \pm 3 d	Apixaban 2.5 mg po bid 12 \pm 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od 12 \pm 2 d
All treated	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Treatment Period¹				
Major	22 (0.8%)	18 (0.7%)	9 (0.6%)	14 (0.9%)
Fatal	0	0	0	0
Major + CRNM	129 (4.8%)	134 (5.0%)	53 (3.5%)	72 (4.8%)
All	313 (11.7%)	334 (12.6%)	104 (6.9%)	126 (8.4%)
Post-surgery treatment period²				
Major	9 (0.3%)	11 (0.4%)	4 (0.3%)	9 (0.6%)

Fatal	0	0	0	0
Major + CRNM	96 (3.6%)	115 (4.3%)	41 (2.7%)	56 (3.7%)
All	261 (9.8%)	293 (11.0%)	89 (5.9%)	103 (6.8%)

* All the bleeding criteria included surgical site bleeding

¹ Includes events occurring after first dose of enoxaparin (pre-surgery)

² Includes events occurring after first dose of apixaban (post-surgery)

The overall incidences of adverse reactions of bleeding, anaemia and abnormalities of transaminases (e.g., alanine aminotransferase levels) were numerically lower in patients on apixaban compared to enoxaparin in the phase II and phase III studies in elective hip and knee replacement surgery.

In the knee replacement surgery study during the intended treatment period, in the apixaban arm 4 cases of PE were diagnosed against no cases in the enoxaparin arm. No explanation can be given to this higher number of PE.

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF)

A total of 23,799 patients were randomised in the clinical program (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) including 11,927 randomised to apixaban. The program was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) and one or more additional risk factors, such as:

- prior stroke or transient ischaemic attack (TIA)
- age \geq 75 years
- hypertension
- diabetes mellitus
- symptomatic heart failure (NYHA Class \geq II)

ARISTOTLE STUDY

In the ARISTOTLE study a total of 18,201 patients were randomized to double-blind treatment with apixaban 5 mg twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients [4.7%], see section 4.2) or warfarin (target INR range 2.0-3.0), patients were exposed to study drug for a mean of 20 months.

The mean age was 69.1 years, the mean CHADS₂ score was 2.1 and 18.9 % of patients had prior stroke or TIA.

In the study, apixaban achieved statistically significant superiority in the primary endpoint of prevention of stroke (haemorrhagic or ischaemic) and systemic embolism (see Table 6) compared with warfarin.

Table 6: Efficacy Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation in the ARISTOTLE Study

	Apixaban N=9120 n (%/yr)	Warfarin N=9081 n (%/yr)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Stroke or systemic embolism	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0114
Stroke				
Ischaemic or unspecified	162 (0.97)	175 (1.05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Haemorrhagic	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Systemic embolism	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

For patients randomized to warfarin, the median percentage of time in therapeutic range (TTR) (INR 2-3) was 66%.

Apixaban showed a reduction of stroke and systemic embolism compared to warfarin across the different levels of center TTR; within the highest quartile of TTR according to center, the hazard ratio for apixaban vs warfarin was 0.73 (95% CI, 0.38, 1.40).

Key secondary endpoints of major bleeding and all cause death were tested in a pre-specified hierarchical testing strategy to control the overall type 1 error in the trial. Statistically significant superiority was also achieved in the key secondary endpoints of both major bleeding and all-cause death (see Table 7). With improving monitoring of INR the observed benefits of apixaban compared to warfarin regarding all cause death diminish.

Table 7: Secondary endpoints in Patients with Atrial Fibrillation in the ARISTOTLE Study

	Apixaban N = 9088 n (%/year)	Warfarin N = 9052 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Bleeding Outcomes				
Major*	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0.0001
Fatal	10 (0.06)	37 (0.24)		
Intracranial	52 (0.33)	122 (0.80)		
Major + CRNM	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0.0001
All	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0.0001
Other Endpoints				
All-cause death	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80, 1.00)	0.0465
Myocardial infarction	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66, 1.17)	

*Major bleeding defined per International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria.

The overall discontinuation rate due to adverse reactions was 1.8% for apixaban and 2.6% for warfarin in the ARISTOTLE study.

The efficacy results for prespecified subgroups, including CHADS₂ score, age, body weight, gender, status of renal function, prior stroke or TIA and diabetes were consistent with the primary efficacy results for the overall population studied in the trial.

The incidence of ISTH major gastrointestinal bleeds (including upper GI, lower GI, and rectal bleeding) was 0.76%/year with apixaban and 0.86%/year with warfarin.

The major bleeding results for prespecified subgroups including CHADS₂ score, age, body weight, gender, status of renal function, prior stroke or TIA and diabetes were consistent with the results for the overall population studied in the trial.

AVERROES STUDY

In the AVERROES study a total of 5,598 patients considered to be unsuitable for VKA by the investigators were randomized to treatment with apixaban 5 mg twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients [6.4%], see section 4.2) or ASA. ASA was given at a once daily dose of 81 mg (64%), 162 (26.9%), 243 (2.1%), or 324 mg (6.6%) at the discretion of the investigator. Patients were exposed to study drug for a mean of 14 months. The mean age was 69.9 years, the mean CHADS₂ score was 2.0 and 13.6% of patients had prior stroke or TIA.

Common reasons for unsuitability for VKA therapy in the AVERROES study included unable/unlikely to obtain INRs at requested intervals (42.6%), patient refused treatment with VKA (37.4%), CHADS₂ score = 1 and physician did not recommend VKA (21.3%), patient could not be relied on to adhere to VKA medication instruction (15.0%), and difficulty/expected difficulty in contacting patient in case of urgent dose change (11.7%).

AVERROES was stopped early based on a recommendation by the independent Data Monitoring Committee due to clear evidence of reduction of stroke and systemic embolism with an acceptable safety profile.

The overall discontinuation rate due to adverse reactions was 1.5% for apixaban and 1.3% for ASA in the AVERROES study.

In the study, apixaban achieved statistically significant superiority in the primary endpoint of prevention of stroke (haemorrhagic, ischaemic or unspecified) or systemic embolism (see Table 8) compared to ASA.

Table 8: Key Efficacy Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation in the AVERROES Study

	Apixaban N = 2807 n (%/year)	ASA N = 2791 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Stroke or systemic embolism*	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	< 0.0001
Stroke				
Ischaemic or unspecified	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Haemorrhagic	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Systemic embolism	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	
Stroke, systemic embolism, MI, or vascular death*†	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003
Myocardial infarction	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Vascular Death	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
All-cause death†	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

* Assessed by sequential testing strategy designed to control the overall type I error in the trial.

† Secondary endpoint.

There was no statistically significant difference in the incidence of major bleeding between apixaban and ASA (see Table 9).

Table 9: Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation in the AVERROES Study

	Apixaban N = 2798 n(%/year)	ASA N = 2780 n (%/year)	Hazard Ratio (95%CI)	p-value
Major*	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
Fatal, n	5 (0.16)	5 (0.16)		
Intracranial, n	11 (0.34)	11 (0.35)		
Major + CRNM	140 (4.46)	101 (3.24)	1.38 (1.07, 1.78)	0.0144
All	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017

*Major bleeding defined per International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria.

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)

The clinical program (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the treatment of DVT and/or PE (AMPLIFY), and extended therapy for the prevention of recurrent DVT and/or PE following 6 to 12 months of anticoagulant treatment for DVT and/or PE (AMPLIFY-EXT). Both studies were randomized, parallel-group, double-blind, multinational trials in patients with symptomatic proximal DVT or symptomatic PE. All the key safety and efficacy endpoints were adjudicated by an independent blinded committee.

AMPLIFY STUDY

In the AMPLIFY study a total of 5,395 patients were randomized to treatment with apixaban 10 mg twice daily orally for 7 days followed by apixaban 5 mg twice daily orally for 6 months, or enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously for at least 5 days (until INR ≥ 2) and warfarin (target INR range 2.0-3.0) orally for 6 months.

The mean age was 56.9 years and 89.8% of randomised patients had unprovoked VTE events.

For patients randomized to warfarin, the mean percentage of time in therapeutic range (INR 2.0-3.0) was 60.9. Apixaban showed a reduction in recurrent symptomatic VTE or VTE-related death across

the different levels of center TTR; within the highest quartile of TTR according to center, the relative risk for apixaban vs enoxaparin/warfarin was 0.79 (95% CI, 0.39, 1.61).

In the study, apixaban was shown to be non-inferior to enoxaparin/warfarin in the combined primary endpoint of adjudicated recurrent symptomatic VTE (nonfatal DVT or nonfatal PE) or VTE-related death (see Table 10).

Table 10: Efficacy Results in the AMPLIFY Study

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin in N=2635 n (%)	Relative Risk (95% CI)
VTE or VTE-related death	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)*
DVT	20 (0.7)	33 (1.2)	
PE	27 (1.0)	23 (0.9)	
VTE-related death	12 (0.4)	15 (0.6)	
VTE or all-cause death	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE or CV-related death	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
VTE, VTE-related death, or major bleeding	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* Noninferior compared to enoxaparin/warfarin (p-value <0.0001)

Apixaban efficacy in initial treatment of VTE was consistent between patients who were treated for a PE [Relative Risk 0.9; 95% CI (0.5, 1.6)] or DVT [Relative Risk 0.8; 95% CI (0.5, 1.3)]. Efficacy across subgroups, including age, gender, body mass index (BMI), renal function, extent of index PE, location of DVT thrombus, and prior parenteral heparin use was generally consistent.

The primary safety endpoint was major bleeding. In the study, apixaban was statistically superior to enoxaparin/warfarin in the primary safety endpoint [Relative Risk 0.31, 95% confidence interval (0.17, 0.55), P-value <0.0001] (see Table 11).

Table 11: Bleeding Results in the AMPLIFY Study

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin N=2689 n (%)	Relative Risk (95% CI)
Major	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)
Major + CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	0.44 (0.36, 0.55)
Minor	313 (11.7)	505 (18.8)	0.62 (0.54, 0.70)
All	402 (15.0)	676 (25.1)	0.59 (0.53, 0.66)

The adjudicated major bleeding and CRNM bleeding at any anatomical site were generally lower in the apixaban group as compared to the enoxaparin/warfarin group. Adjudicated ISTH major

gastrointestinal bleeding occurred in 6 (0.2%) apixaban-treated patients and 17 (0.6%) enoxaparin/warfarin-treated patients.

AMPLIFY-EXT STUDY

In the AMPLIFY-EXT study a total of 2,482 patients were randomized to treatment with apixaban 2.5 mg twice daily orally, apixaban 5 mg twice daily orally, or placebo for 12 months after completing 6 to 12 months of initial anticoagulant treatment. Of these, 836 patients (33.7%) participated in the AMPLIFY study prior to enrollment in the AMPLIFY-EXT study.

The mean age was 56.7 years and 91.7% of randomised patients had unprovoked VTE events.

In the study, both doses of apixaban were statistically superior to placebo in the primary endpoint of symptomatic, recurrent VTE (nonfatal DVT or nonfatal PE) or all-cause death (see Table 12).

Table 12: Efficacy Results in the AMPLIFY-EXT Study

	Apixaban		Placebo (N=829)	Relative Risk (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)		Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
	n (%)				
Recurrent VTE or all-cause death	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40) [‡]	0.19 (0.11, 0.33) [‡]
DVT*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)		
PE*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)		
All-cause death	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)		
Recurrent VTE or VTE-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)
Recurrent VTE or CV-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)
Nonfatal DVT [†]	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)
Nonfatal PE [†]	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51 (0.22, 1.21)	0.27 (0.09, 0.80)
VTE-related death	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28 (0.06, 1.37)	0.45 (0.12, 1.71)

[‡]p-value <0.0001

* For patients with more than one event contributing to the composite endpoint, only the first event was reported (eg, if a subject experienced both a DVT and then a PE, only the DVT was reported)

[†] Individual subjects could experience more than one event and be represented in both classifications

Apixaban efficacy for prevention of a recurrence of a VTE was maintained across subgroups, including age, gender, BMI, and renal function.

The primary safety endpoint was major bleeding during the treatment period. In the study, the incidence in major bleeding for both apixaban doses was not statistically different from placebo. There was no statistically significant difference in the incidence of major + CRNM, minor, and all bleeding between the apixaban 2.5 mg twice daily and placebo treatment groups (see Table 13).

Table 13: Bleeding Results in the AMPLIFY-EXT Study

	Apixaban		Placebo (N=829)	Relative Risk (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)		Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
		n (%)			
Major	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
Major + CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
Minor	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
All	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)

Adjudicated ISTH major gastrointestinal bleeding occurred in 1 (0.1%) apixaban-treated patient at the 5 mg twice daily dose, no patients at the 2.5 mg twice daily dose, and 1 (0.1%) placebo-treated patient.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Eliquis in one or more subsets of the paediatric population in venous and arterial embolism and thrombosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute bioavailability of apixaban is approximately 50% for doses up to 10 mg. Apixaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 3 to 4 hours after tablet intake. Intake with food does not affect apixaban AUC or C_{max} at the 10 mg dose. Apixaban can be taken with or without food.

Apixaban demonstrates linear pharmacokinetics with dose proportional increases in exposure for oral doses up to 10 mg. At doses ≥ 25 mg apixaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability. Apixaban exposure parameters exhibit low to moderate variability reflected by a within-subject and inter-subject variability of $\sim 20\%$ CV and $\sim 30\%$ CV, respectively.

Distribution

Plasma protein binding in humans is approximately 87%. The volume of distribution (V_{ss}) is approximately 21 litres.

Biotransformation and elimination

Apixaban has multiple routes of elimination. Of the administered apixaban dose in humans, approximately 25% was recovered as metabolites, with the majority recovered in faeces. Renal excretion of apixaban accounts for approximately 27% of total clearance. Additional contributions from biliary and direct intestinal excretion were observed in clinical and nonclinical studies, respectively.

Apixaban has a total clearance of about 3.3 l/h and a half-life of approximately 12 hours.

O-demethylation and hydroxylation at the 3-oxopiperidiny moiety are the major sites of biotransformation. Apixaban is metabolized mainly via CYP3A4/5 with minor contributions from CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, and 2J2. Unchanged apixaban is the major drug-related component in

human plasma with no active circulating metabolites present. Apixaban is a substrate of transport proteins, P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP).

Renal impairment

There was no impact of impaired renal function on peak concentration of apixaban. There was an increase in apixaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via measured creatinine clearance. In individuals with mild (creatinine clearance 51-80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30-50 mL/min) and severe (creatinine clearance 15-29 mL/min) renal impairment, apixaban plasma concentrations (AUC) were increased 16, 29, and 44% respectively, compared to individuals with normal creatinine clearance. Renal impairment had no evident effect on the relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity.

In subjects with end-stage renal disease (ESRD), the AUC of apixaban was increased by 36% when a single dose of apixaban 5 mg was administered immediately after haemodialysis, compared to that seen in subjects with normal renal function. Haemodialysis, started two hours after administration of a single dose of apixaban 5 mg, decreased apixaban AUC by 14% in these ESRD subjects, corresponding to an apixaban dialysis clearance of 18 mL/min. Therefore, haemodialysis is unlikely to be an effective means of managing apixaban overdose.

Hepatic impairment

In a study comparing 8 subjects with mild hepatic impairment, Child-Pugh A score 5 (n = 6) and score 6 (n = 2), and 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B score 7 (n = 6) and score 8 (n = 2), to 16 healthy control subjects, the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban 5 mg were not altered in subjects with hepatic impairment. Changes in anti-Factor Xa activity and INR were comparable between subjects with mild to moderate hepatic impairment and healthy subjects.

Elderly

Elderly patients (above 65 years) exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 32% higher and no difference in C_{max} .

Gender

Exposure to apixaban was approximately 18% higher in females than in males.

Ethnic origin and race

The results across phase 1 studies showed no discernible difference in apixaban pharmacokinetics between White/Caucasian, Asian and Black/African American subjects. Findings from a population pharmacokinetic analysis in patients who received apixaban were generally consistent with the phase 1 results.

Body weight

Compared to apixaban exposure in subjects with body weight of 65 to 85 kg, body weight > 120 kg was associated with approximately 30% lower exposure and body weight < 50 kg was associated with approximately 30% higher exposure.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetic /pharmacodynamic (PK/PD) relationship between apixaban plasma concentration and several PD endpoints (anti-FXa activity, INR, PT, aPTT) has been evaluated after administration of a wide range of doses (0.5 – 50 mg). The relationship between apixaban plasma concentration and anti-factor Xa activity was best described by a linear model. The PK/PD relationship observed in patients was consistent with that established in healthy subjects.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, fertility and embryo-foetal development and juvenile toxicity.

The major observed effects in the repeated dose toxicity studies were those related to the pharmacodynamic action of apixaban on blood coagulation parameters. In the toxicity studies little to no increase of bleeding tendency was found. However, since this may be due to a lower sensitivity of the non-clinical species compared to humans, this result should be interpreted with caution when extrapolating to humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate (E470b)

Film coat:

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage condition.

6.5 Nature and contents of container

Alu-PVC/PVdC blisters. Cartons of 10, 20, 60, 168 and 200 film-coated tablets.

Alu PVC/PVdC perforated unit dose blisters of 60x1 and 100x1 film-coated tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 May 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 5.0 mg apixaban.

Excipients with known effect:

Each 5 mg film-coated tablet contains 102.86 mg lactose (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Pink, oval tablets debossed with 894 on one side and 5 on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age \geq 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA Class \geq II).

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults (see section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf)

The recommended dose of Eliquis is 5 mg taken orally twice daily.

Dose reduction

The recommended dose of Eliquis is 2.5 mg taken orally twice daily in patients with NVAf and at least two of the following characteristics: age \geq 80 years, body weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (133 micromole/L).

Therapy should be continued long term.

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)

The recommended dose of Eliquis for the treatment of acute DVT and treatment of PE is 10 mg taken orally twice daily for the first 7 days followed by 5 mg taken orally twice daily. As per available medical guidelines, short duration of treatment (at least 3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation).

The recommended dose of Eliquis for the prevention of recurrent DVT and PE is 2.5 mg taken orally twice daily. When prevention of recurrent DVT and PE is indicated, the 2.5 mg twice daily dose should be initiated following completion of 6 months of treatment with Eliquis 5 mg twice daily or with another anticoagulant, as indicated in Table 1 below (see also section 5.1)

Table 1:

	Dosing schedule	Maximum daily dose
Treatment of DVT or PE	10 mg twice daily for the first 7 days	20 mg
	followed by 5 mg twice daily	10 mg
Prevention of recurrent DVT and/or PE following completion of 6 months of treatment for DVT or PE	2.5 mg twice daily	5 mg

The duration of overall therapy should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4).

Missed Dose

If a dose is missed, the patient should take Eliquis immediately and then continue with twice daily intake as before.

Switching

Switching treatment from parenteral anticoagulants to Eliquis (and vice versa) can be done at the next scheduled dose (see section 4.5). These agents should not be administered simultaneously.

Switching from Vitamin K antagonist (VKA) therapy to Eliquis

When converting patients from Vitamin K antagonist (VKA) therapy to Eliquis, discontinue warfarin or other VKA therapy and start Eliquis when the international normalized ratio (INR) is < 2.0 .

Switching from Eliquis to VKA therapy

When converting patients from Eliquis to VKA therapy, continue administration of Eliquis for at least 2 days after beginning VKA therapy. After 2 days of coadministration of Eliquis with VKA therapy, obtain an INR prior to the next scheduled dose of Eliquis. Continue coadministration of Eliquis and VKA therapy until the INR is ≥ 2.0 .

Patients with renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2).

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) the following recommendations apply (see sections 4.4 and 5.2):

- for the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt) apixaban is to be used with caution;

- for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf, patients should receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice daily.

Patients with serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L) associated with age ≥ 80 years or body weight ≤ 60 kg should also receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice daily;

In patients with creatinine clearance < 15 mL/min, or in patients undergoing dialysis, there is no clinical experience therefore apixaban is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with hepatic impairment

Eliquis is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 4.3).

It is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4. and 5.2).

It should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B). No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with elevated liver enzymes (ALT/AST >2 x ULN) or total bilirubin \geq 1.5 x ULN were excluded in clinical trials. Therefore Eliquis should be used with caution in this population (see sections 4.4 and 5.2). Prior to initiating Eliquis, liver function testing should be performed.

Body weight

VTET - No dose adjustment required (see sections 4.4 and 5.2).

NVAF - No dose adjustment required, unless criteria for dose reduction are met (see *Dose reduction* at the beginning of section 4.2).

Gender

No dose adjustment required (see section 5.2).

Elderly

VTET - No dose adjustment required (see sections 4.4 and 5.2).

NVAF - No dose adjustment required, unless criteria for dose reduction are met (see *Dose reduction* at the beginning of section 4.2).

Cardioversion (NVAF)

Patients can stay on apixaban while being cardioverted.

Paediatric population

The safety and efficacy of Eliquis in children and adolescents below age 18 have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Eliquis should be swallowed with water, with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Active clinically significant bleeding.
- Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 5.2).
- Lesion or condition if considered a significant risk factor for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.
- Concomitant treatment with any other anticoagulant agent e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemorrhage risk

As with other anticoagulants, patients taking Eliquis are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Eliquis administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs (see sections 4.8 and 4.9).

Although treatment with apixaban does not require routine monitoring of exposure, a calibrated quantitative anti-Factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of apixaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery (see section 5.1).

Interaction with other medicinal products affecting haemostasis

Due to an increased bleeding risk, concomitant treatment with any other anticoagulants is contraindicated (see section 4.3).

The concomitant use of Eliquis with antiplatelet agents increases the risk of bleeding (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including acetylsalicylic acid.

Following surgery, other platelet aggregation inhibitors are not recommended concomitantly with Eliquis (see section 4.5).

In patients with atrial fibrillation and conditions that warrant mono or dual antiplatelet therapy, a careful assessment of the potential benefits against the potential risks should be made before combining this therapy with Eliquis.

In a clinical trial of patients with atrial fibrillation, concomitant use of ASA increased the major bleeding risk on apixaban from 1.8% per year to 3.4% per year and increased the bleeding risk on warfarin from 2.7% per year to 4.6% per year. In this clinical trial, there was limited (2.1%) use of concomitant dual antiplatelet therapy.

In a clinical trial of high-risk post acute coronary syndrome patients, characterized by multiple cardiac and non-cardiac comorbidities, who received ASA or the combination of ASA and clopidogrel, a significant increase in risk of ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) major bleeding was reported for apixaban (5.13% per year) compared to placebo (2.04% per year).

Use of Thrombolytic agents for the treatment of acute ischemic stroke

There is very limited experience with the use of thrombolytic agents for the treatment of acute ischemic stroke in patients administered apixaban.

Patients with prosthetic heart valves

Safety and efficacy of Eliquis have not been studied in patients with prosthetic heart valves, with or without atrial fibrillation. Therefore, the use of Eliquis is not recommended in this setting.

Surgery and invasive procedures

Eliquis should be discontinued at least 48 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a moderate or high risk of bleeding. This includes interventions for which the probability of clinically significant bleeding cannot be excluded or for which the risk of bleeding would be unacceptable.

Eliquis should be discontinued at least 24 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a low risk of bleeding. This includes interventions for which any bleeding that occurs is expected to be minimal, non-critical in its location or easily controlled.

If surgery or invasive procedures cannot be delayed, appropriate caution should be exercised, taking into consideration an increased risk of bleeding. This risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention.

Apixaban should be restarted after the invasive procedure or surgical intervention as soon as possible provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established (for cardioversion see section 4.2).

Temporary discontinuation

Discontinuing anticoagulants, including Eliquis, for active bleeding, elective surgery, or invasive procedures places patients at an increased risk of thrombosis. Lapses in therapy should be avoided and if anticoagulation with Eliquis must be temporarily discontinued for any reason, therapy should be restarted as soon as possible.

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

Eliquis is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of apixaban have not been established in these clinical situations.

Patients with active cancer

Efficacy and safety of apixaban in the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt) in patients with active cancer have not been established.

Renal impairment

Limited clinical data indicate that apixaban plasma concentrations are increased in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) which may lead to an increased bleeding risk. For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt), apixaban is to be used with caution in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) (see sections 4.2 and 5.2).

For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf, patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min), and patients with serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L) associated with age ≥ 80 years or body weight ≤ 60 kg should receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice daily (see section 4.2);

In patients with creatinine clearance < 15 mL/min, or in patients undergoing dialysis, there is no clinical experience therefore apixaban is not recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Elderly patients

Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Also, the co-administration of Eliquis with ASA in elderly patients should be used cautiously because of a potentially higher bleeding risk.

Body weight

Low body weight (< 60 kg) may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Hepatic impairment

Eliquis is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 4.3).

It is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

It should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B) (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with elevated liver enzymes ALT/AST > 2 x ULN or total bilirubin \geq 1.5 x ULN were excluded in clinical trials. Therefore Eliquis should be used cautiously in this population (see section 5.2). Prior to initiating Eliquis, liver function testing should be performed.

Interaction with inhibitors of both cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp)

The use of Eliquis is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, such as azole-antimycotics (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) and HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir). These medicinal products may increase apixaban exposure by 2-fold (see section 4.5) or greater in the presence of additional factors that increase apixaban exposure (e.g., severe renal impairment).

Interaction with inducers of both CYP3A4 and P-gp

The concomitant use of Eliquis with strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may lead to a ~50% reduction in apixaban exposure. In a clinical study in atrial fibrillation patients, diminished efficacy and a higher risk of bleeding were observed with coadministration of apixaban with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp compared with using apixaban alone.

In patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp the following recommendations apply (see section 4.5):

- for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf and for the prevention of recurrent DVT and PE, apixaban should be used with caution;

- for the treatment of DVT and treatment of PE, apixaban should not be used since efficacy may be compromised.

Laboratory parameters

Clotting tests (e.g., PT, INR, and aPTT) are affected as expected by the mechanism of action of apixaban. Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose are small and subject to a high degree of variability (see section 5.1).

Information about excipients

Eliquis contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Co-administration of apixaban with ketoconazole (400 mg once a day), a strong inhibitor of both CYP3A4 and P-gp, led to a 2-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.6-fold increase in mean apixaban C_{max} .

The use of Eliquis is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, such as azole-antimycotics (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) and HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir) (see section 4.4).

Active substances which are not considered strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, (eg. diltiazem, naproxen, amiodarone, verapamil, quinidine) are expected to increase apixaban plasma concentration to a lesser extent. Diltiazem (360 mg once a day), for instance, considered a moderate CYP3A4 and a weak P-gp inhibitor, led to a 1.4-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.3-fold increase in C_{max} . Naproxen (500 mg, single dose) an inhibitor of P-gp but not an inhibitor of CYP3A4, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. No dose adjustment for apixaban is required when co-administered with less potent inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp.

Inducers of CYP3A4 and P-gp

Co-administration of apixaban with rifampicin, a strong inducer of both CYP3A4 and P-gp, led to an approximate 54% and 42% decrease in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. The concomitant use of apixaban with other strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may also lead to reduced apixaban plasma concentrations. No dose adjustment for apixaban is required during concomitant therapy with such agents, however in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp apixaban should be used with caution for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf and for the prevention of recurrent DVT and PE. Apixaban is not recommended for the treatment of DVT and PE in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp since efficacy may be compromised (see section 4.4).

Anticoagulants, platelet aggregation inhibitors and NSAIDs

Due to an increased bleeding risk, concomitant treatment with any other anticoagulants is contraindicated (see section 4.3).

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with apixaban (5 mg single dose), an additive effect on anti-Factor Xa activity was observed.

Pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were not evident when apixaban was co-administered with ASA 325 mg once a day.

Apixaban co-administered with clopidogrel (75 mg once a day) or with the combination of clopidogrel 75 mg and ASA 162 mg once daily, or with prasugrel (60 mg followed by 10 mg once daily) in Phase 1 studies did not show a relevant increase in template bleeding time, or further inhibition of platelet aggregation, compared to administration of the antiplatelet agents without apixaban. Increases in clotting tests (PT, INR, and aPTT) were consistent with the effects of apixaban alone.

Naproxen (500 mg), an inhibitor of P-gp, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. Corresponding increases in clotting tests were observed for apixaban. No changes were observed in the effect of naproxen on arachidonic acid-induced platelet aggregation and no clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of apixaban and naproxen.

Despite these findings, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response when antiplatelet agents are co-administered with apixaban. Eliquis should be used with caution when co-administered with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) because these medicinal products typically increase the bleeding risk. A significant increase in bleeding risk was reported with the triple combination of apixaban, ASA and clopidogrel in a clinical study in patients with acute coronary syndrome (see section 4.4).

Agents associated with serious bleeding are not recommended concomitantly with Eliquis, such as: thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, thienopyridines (e.g., clopidogrel), dipyridamole, dextran and sulfapyrazone.

Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when apixaban was co-administered with atenolol or famotidine. Co-administration of apixaban 10 mg with atenolol 100 mg did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of apixaban. Following administration of the two medicinal products together, mean apixaban AUC and C_{max} were 15% and 18% lower than when administered alone. The administration of apixaban 10 mg with famotidine 40 mg had no effect on apixaban AUC or C_{max} .

Effect of apixaban on other medicinal products

In vitro apixaban studies showed no inhibitory effect on the activity of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) and weak inhibitory effect on the activity of CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) at concentrations that are significantly greater than peak plasma

concentrations observed in patients. Apixaban did not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 at a concentration up to 20 µM. Therefore, apixaban is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered drugs that are metabolized by these enzymes. Apixaban is not a significant inhibitor of P-gp.

In studies conducted in healthy subjects, as described below, apixaban did not meaningfully alter the pharmacokinetics of digoxin, naproxen, or atenolol.

Digoxin: Co-administration of apixaban (20 mg once a day) and digoxin (0.25 mg once a day), a P-gp substrate, did not affect digoxin AUC or C_{max}. Therefore, apixaban does not inhibit P-gp mediated substrate transport.

Naproxen: Co-administration of single doses of apixaban (10 mg) and naproxen (500 mg), a commonly used NSAID, did not have any effect on the naproxen AUC or C_{max}.

Atenolol: Co-administration of a single dose of apixaban (10 mg) and atenolol (100 mg), a common beta-blocker, did not alter the pharmacokinetics of atenolol.

Activated Charcoal

Administration of activated charcoal reduces apixaban exposure (see section 4.9).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of apixaban in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Apixaban is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether apixaban or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of apixaban in milk. In rat milk, a high milk to maternal plasma ratio (C_{max} about 8, AUC about 30) was found, possibly due to active transport into the milk. A risk to newborns and infants cannot be excluded.

A decision must be made to either discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from apixaban therapy.

Fertility

Studies in animals dosed with apixaban have shown no effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Eliquis has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of apixaban has been investigated in 4 Phase III clinical studies including more than 15,000 patients: more than 11,000 patients in NVAf studies and more than 4,000 patients in the VTE treatment (VTEt) studies, for an average total exposure of 1.7 years and 221 days respectively (see section 5.1).

Common adverse reactions were haemorrhage, contusion, epistaxis, and haematoma (see Table 2 for adverse event profile and frequencies by indication).

In the NVAf studies, the overall incidence of adverse reactions related to bleeding with apixaban was 24.3% in the apixaban vs warfarin study and 9.6% in the apixaban vs aspirin study. In the apixaban vs

warfarin study the incidence of ISTH major gastrointestinal bleeds (including upper GI, lower GI, and rectal bleeding) with apixaban was 0.76%/year. The incidence of ISTH major intraocular bleeding with apixaban was 0.18%/year.

In the VTEt studies, the overall incidence of adverse reactions related to bleeding with apixaban was 15.6% in the apixaban vs enoxaparin/warfarin study and 13.3% in the apixaban vs placebo study (see section 5.1).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 shows the adverse reactions ranked under headings of System Organ Class and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$) common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data) for NVAf and VTEt respectively.

Table 2

System Organ Class	Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf, with one or more risk factors (NVAf)	Treatment of DVT and PE, and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)
<i>Immune system disorders</i>		
Hypersensitivity, allergic edema and Anaphylaxis	Uncommon	-
<i>Nervous system disorders</i>		
Brain haemorrhage	Uncommon	Rare
<i>Eye disorders</i>		
Eye haemorrhage (including conjunctival haemorrhage)	Common	Uncommon
<i>Vascular disorders</i>		
Haemorrhage, haematoma	Common	Common
Intra-abdominal haemorrhage	Uncommon	-
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		
Epistaxis	Common	Common
Haemoptysis	Uncommon	Uncommon
Respiratory tract haemorrhage	Rare	Rare
<i>Gastrointestinal disorders</i>		
Gastrointestinal haemorrhage	Common	Common
Haemorrhoidal haemorrhage, mouth haemorrhage	Uncommon	-
Haematochezia	Uncommon	Uncommon
Rectal haemorrhage, gingival bleeding	Common	Common
Retroperitoneal haemorrhage	Rare	-
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		
Skin rash	Uncommon	-
<i>Renal and urinary disorders</i>		
Haematuria	Common	Common
<i>Reproductive system and breast disorders</i>		
Abnormal vaginal haemorrhage, urogenital haemorrhage	Uncommon	Uncommon
<i>General disorders and administration site conditions</i>		
Application site bleeding	Uncommon	-

System Organ Class	Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf, with one or more risk factors (NVAf)	Treatment of DVT and PE, and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)
<i>Investigations</i>		
Occult blood positive	Uncommon	Uncommon
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>		
Contusion	Common	Common
Traumatic haemorrhage, post procedural haemorrhage, incision site haemorrhage	Uncommon	Uncommon

The use of Eliquis may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ, which may result in posthaemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity will vary according to the location and degree or extent of the bleeding (see section 4.4 and section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V**.

4.9 Overdose

There is no antidote to Eliquis. Overdose of apixaban may result in a higher risk of bleeding. In the event of haemorrhagic complications, treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated. The initiation of appropriate treatment, e.g., surgical haemostasis or the transfusion of fresh frozen plasma should be considered.

In controlled clinical trials, orally-administered apixaban in healthy subjects at doses up to 50 mg daily for 3 to 7 days (25 mg twice daily (bid) for 7 days or 50 mg once daily (OD) for 3 days) had no clinically relevant adverse effects.

In healthy subjects, administration of activated charcoal 2 and 6 hours after ingestion of a 20-mg dose of apixaban reduced mean apixaban AUC by 50% and 27%, respectively, and had no impact on C_{max} . Mean half-life of apixaban decreased from 13.4 hours when apixaban was administered alone to 5.3 hours and 4.9 hours, respectively, when activated charcoal was administered 2 and 6 hours after apixaban. Thus, administration of activated charcoal may be useful in the management of apixaban overdose or accidental ingestion.

If life-threatening bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of recombinant factor VIIa may be considered. However, there is currently no experience with the use of recombinant factor VIIa in individuals receiving apixaban. Re-dosing of recombinant factor VIIa could be considered and titrated depending on improvement of bleeding.

Depending on local availability, a consultation of a coagulation expert should be considered in case of major bleedings.

Haemodialysis decreased apixaban AUC by 14% in subjects with end-stage renal disease (ESRD), when a single dose of apixaban 5 mg was administered orally. Therefore, haemodialysis is unlikely to be an effective means of managing apixaban overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF02

Mechanism of action

Apixaban is a potent, oral, reversible, direct and highly selective active site inhibitor of factor Xa. It does not require antithrombin III for antithrombotic activity. Apixaban inhibits free and clot-bound factor Xa, and prothrombinase activity. Apixaban has no direct effects on platelet aggregation, but indirectly inhibits platelet aggregation induced by thrombin. By inhibiting factor Xa, apixaban prevents thrombin generation and thrombus development. Preclinical studies of apixaban in animal models have demonstrated antithrombotic efficacy in the prevention of arterial and venous thrombosis at doses that preserved haemostasis.

Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic effects of apixaban are reflective of the mechanism of action (FXa inhibition). As a result of FXa inhibition, apixaban prolongs clotting tests such as prothrombin time (PT), INR and activated partial thromboplastin time (aPTT). Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose are small and subject to a high degree of variability. They are not recommended to assess the pharmacodynamic effects of apixaban.

Apixaban also demonstrates anti-FXa activity as evident by reduction in Factor Xa enzyme activity in multiple commercial anti-FXa kits, however results differ across kits. Data from clinical trials are only available for the Rotachrom Heparin chromogenic assay. Anti-FXa activity exhibits a close direct linear relationship with apixaban plasma concentration, reaching maximum values at the time of apixaban peak plasma concentrations. The relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity is approximately linear over a wide dose range of apixaban.

Table 3 below shows the predicted steady state exposure and anti-Factor Xa activity. In nonvalvular atrial fibrillation patients taking apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the results demonstrate a less than 1.7-fold fluctuation in peak-to-trough levels. In patients taking apixaban for the treatment of DVT and PE or prevention of recurrent DVT and PE, the results demonstrate a less than 2.2-fold fluctuation in peak-to-trough levels.

Table 3: Predicted Apixaban Steady-state Exposure and Anti-Xa Activity				
	Apix. Cmax (ng/mL)	Apix. Cmin (ng/mL)	Apix. Anti-Xa Activity Max (IU/mL)	Apix. Anti-Xa Activity Min (IU/mL)
	Median [5th, 95th Percentile]			
<i>Prevention of stroke and systemic embolism: NVAf</i>				
2.5 mg BID*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg BID	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
<i>Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTET)</i>				
2.5 mg BID	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg BID	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg BID	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Dose adjusted population based on 2 of 3 dose reduction criteria in the ARISTOTLE study.

Although treatment with apixaban does not require routine monitoring of exposure, a calibrated quantitative anti-Factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of apixaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery.

Clinical efficacy and safety

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF)

A total of 23,799 patients were randomised in the clinical program (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) including 11,927 randomised to apixaban. The program was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) and one or more additional risk factors, such as:

- prior stroke or transient ischaemic attack (TIA)
- age \geq 75 years
- hypertension
- diabetes mellitus
- symptomatic heart failure (NYHA Class \geq II)

ARISTOTLE STUDY

In the ARISTOTLE study a total of 18,201 patients were randomized to double-blind treatment with apixaban 5 mg twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients [4.7%], see section 4.2) or warfarin (target INR range 2.0-3.0), patients were exposed to study drug for a mean of 20 months. The mean age was 69.1 years, the mean CHADS₂ score was 2.1, 18.9 % of patients had prior stroke or TIA.

In the study, apixaban achieved statistically significant superiority in the primary endpoint of prevention of stroke (haemorrhagic or ischaemic) and systemic embolism (see Table 4) compared with warfarin.

Table 4: Efficacy Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation in the ARISTOTLE Study

	Apixaban N=9120 n (%/yr)	Warfarin N=9081 n (%/yr)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Stroke or systemic embolism	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0114
Stroke				
Ischaemic or unspecified	162 (0.97)	175 (1.05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Haemorrhagic	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Systemic embolism	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

For patients randomized to warfarin, the median percentage of time in therapeutic range (TTR) (INR 2-3) was 66%.

Apixaban showed a reduction of stroke and systemic embolism compared to warfarin across the different levels of center TTR; within the highest quartile of TTR according to center, the hazard ratio for apixaban vs warfarin was 0.73 (95% CI, 0.38, 1.40).

Key secondary endpoints of major bleeding and all cause death were tested in a pre-specified hierarchical testing strategy to control the overall type 1 error in the trial. Statistically significant superiority was also achieved in the key secondary endpoints of both major bleeding and all-cause death (see Table 5). With improving monitoring of INR the observed benefits of apixaban compared to warfarin regarding all cause death diminish.

Table 5: Secondary endpoints in Patients with Atrial Fibrillation in the ARISTOTLE Study

	Apixaban N = 9088 n (%/year)	Warfarin N = 9052 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Bleeding Outcomes				
Major*	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0.0001
Fatal	10 (0.06)	37 (0.24)		
Intracranial	52 (0.33)	122 (0.80)		
Major + CRNM†	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0.0001
All	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0.0001
Other Endpoints				
All-cause death	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80, 1.00)	0.0465
Myocardial infarction	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66, 1.17)	

*Major bleeding defined per International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria.

† Clinically Relevant Non-Major

The overall discontinuation rate due to adverse reactions was 1.8% for apixaban and 2.6% for warfarin in the ARISTOTLE study.

The efficacy results for prespecified subgroups, including CHADS₂ score, age, body weight, gender, status of renal function, prior stroke or TIA and diabetes were consistent with the primary efficacy results for the overall population studied in the trial.

The incidence of ISTH major gastrointestinal bleeds (including upper GI, lower GI, and rectal bleeding) was 0.76%/year with apixaban and 0.86%/year with warfarin.

The major bleeding results for prespecified subgroups including CHADS₂ score, age, body weight, gender, status of renal function, prior stroke or TIA and diabetes were consistent with the results for the overall population studied in the trial.

AVERROES STUDY

In the AVERROES study a total of 5,598 patients considered to be unsuitable for VKA by the investigators were randomized to treatment with apixaban 5 mg twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients [6.4%], see section 4.2) or ASA. ASA was given at a once daily dose of 81 mg (64%), 162 (26.9%), 243 (2.1%), or 324 mg (6.6%) at the discretion of the investigator. Patients were exposed to study drug for a mean of 14 months. The mean age was 69.9 years, the mean CHADS₂ score was 2.0 and 13.6% of patients had prior stroke or TIA.

Common reasons for unsuitability for VKA therapy in the AVERROES study included unable/unlikely to obtain INRs at requested intervals (42.6%), patient refused treatment with VKA (37.4%), CHADS₂ score = 1 and physician did not recommend VKA (21.3%), patient could not be relied on to adhere to VKA medication instruction (15.0%), and difficulty/expected difficulty in contacting patient in case of urgent dose change (11.7%).

AVERROES was stopped early based on a recommendation by the independent Data Monitoring Committee due to clear evidence of reduction of stroke and systemic embolism with an acceptable safety profile.

The overall discontinuation rate due to adverse reactions was 1.5% for apixaban and 1.3% for ASA in the AVERROES study.

In the study, apixaban achieved statistically significant superiority in the primary endpoint of prevention of stroke (haemorrhagic, ischaemic or unspecified) or systemic embolism (see Table 6) compared to ASA.

Table 6: Key Efficacy Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation in the AVERROES Study

	Apixaban N = 2807 n (%/year)	ASA N = 2791 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Stroke or systemic embolism*	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	< 0.0001
Stroke				
Ischaemic or unspecified	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Haemorrhagic	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Systemic embolism	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	
Stroke, systemic embolism, MI, or vascular death*†	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003
Myocardial infarction	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Vascular Death	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
All-cause death†	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

* Assessed by sequential testing strategy designed to control the overall type I error in the trial

† Secondary endpoint.

There was no statistically significant difference in the incidence of major bleeding between apixaban and ASA (see Table 7).

Table 7: Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation in the AVERROES Study

	Apixaban N = 2798 n(%/year)	ASA N = 2780 n (%/year)	Hazard Ratio (95%CI)	p-value
Major*	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
Fatal, n	5 (0.16)	5 (0.16)		
Intracranial, n	11 (0.34)	11 (0.35)		
Major + CRNM†	140 (4.46)	101 (3.24)	1.38 (1.07, 1.78)	0.0144
All	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017

*Major bleeding defined per International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria.

† Clinically Relevant Non-Major

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)

The clinical program (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the treatment of DVT and/or PE (AMPLIFY), and extended therapy for the prevention of recurrent DVT and/or PE following 6 to 12 months of anticoagulant treatment for DVT and/or PE (AMPLIFY-EXT). Both studies were randomized, parallel-group, double-blind, multinational trials in patients with symptomatic proximal DVT or symptomatic PE. All the key safety and efficacy endpoints were adjudicated by an independent blinded committee.

AMPLIFY STUDY

In the AMPLIFY study a total of 5,395 patients were randomized to treatment with apixaban 10 mg twice daily orally for 7 days followed by apixaban 5 mg twice daily orally for 6 months, or enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously for at least 5 days (until INR ≥ 2) and warfarin (target INR range 2.0-3.0) orally for 6 months.

The mean age was 56.9 years and 89.8% of randomised patients had unprovoked VTE events. For patients randomized to warfarin, the mean percentage of time in therapeutic range (INR 2.0-3.0) was 60.9. Apixaban showed a reduction in recurrent symptomatic VTE or VTE-related death across the different levels of center TTR; within the highest quartile of TTR according to center, the relative risk for apixaban vs enoxaparin/warfarin was 0.79 (95% CI, 0.39, 1.61).

In the study, apixaban was shown to be non-inferior to enoxaparin/warfarin in the combined primary endpoint of adjudicated recurrent symptomatic VTE (nonfatal DVT or nonfatal PE) or VTE-related death (see Table 8).

Table 8: Efficacy Results in the AMPLIFY Study

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin in N=2635 n (%)	Relative Risk (95% CI)
VTE or VTE-related death	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)*
DVT	20 (0.7)	33 (1.2)	
PE	27 (1.0)	23 (0.9)	
VTE-related death	12 (0.4)	15 (0.6)	
VTE or all-cause death	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE or CV-related death	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
VTE, VTE-related death, or major bleeding	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* Noninferior compared to enoxaparin/warfarin (p-value <0.0001)

Apixaban efficacy in initial treatment of VTE was consistent between patients who were treated for a PE [Relative Risk 0.9; 95% CI (0.5, 1.6)] or DVT [Relative Risk 0.8; 95% CI (0.5, 1.3)]. Efficacy across subgroups, including age, gender, body mass index (BMI), renal function, extent of index PE, location of DVT thrombus, and prior parenteral heparin use was generally consistent.

The primary safety endpoint was major bleeding. In the study, apixaban was statistically superior to enoxaparin/warfarin in the primary safety endpoint [Relative Risk 0.31, 95% confidence interval (0.17, 0.55), P-value <0.0001] (see Table 9).

Table 9: Bleeding Results in the AMPLIFY Study

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin N=2689 n (%)	Relative Risk (95% CI)
Major	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)
Major + CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	0.44 (0.36, 0.55)
Minor	313 (11.7)	505 (18.8)	0.62 (0.54, 0.70)
All	402 (15.0)	676 (25.1)	0.59 (0.53, 0.66)

The adjudicated major bleeding and CRNM bleeding at any anatomical site were generally lower in the apixaban group as compared to the enoxaparin/warfarin group. Adjudicated ISTH major gastrointestinal bleeding occurred in 6 (0.2%) apixaban-treated patients and 17 (0.6%) enoxaparin/warfarin-treated patients.

AMPLIFY-EXT STUDY

In the AMPLIFY-EXT study a total of 2,482 patients were randomized to treatment with apixaban 2.5 mg twice daily orally, apixaban 5 mg twice daily orally, or placebo for 12 months after completing 6 to 12 months of initial anticoagulant treatment. Of these, 836 patients (33.7%) participated in the

AMPLIFY study prior to enrollment in the AMPLIFY-EXT study. The mean age was 56.7 years and 91.7% of randomised patients had unprovoked VTE events.

In the study, both doses of apixaban were statistically superior to placebo in the primary endpoint of symptomatic, recurrent VTE (nonfatal DVT or nonfatal PE) or all-cause death (see Table 10).

Table 10: Efficacy Results in the AMPLIFY-EXT Study

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relative Risk (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
	n (%)				
Recurrent VTE or all-cause death	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40) [‡]	0.19 (0.11, 0.33) [‡]
DVT*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)		
PE*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)		
All-cause death	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)		
Recurrent VTE or VTE-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)
Recurrent VTE or CV-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)
Nonfatal DVT [†]	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)
Nonfatal PE [†]	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51 (0.22, 1.21)	0.27 (0.09, 0.80)
VTE-related death	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28 (0.06, 1.37)	0.45 (0.12, 1.71)

[‡] p-value <0.0001

* For patients with more than one event contributing to the composite endpoint, only the first event was reported (eg, if a subject experienced both a DVT and then a PE, only the DVT was reported)

[†] Individual subjects could experience more than one event and be represented in both classifications

Apixaban efficacy for prevention of a recurrence of a VTE was maintained across subgroups, including age, gender, BMI, and renal function.

The primary safety endpoint was major bleeding during the treatment period. In the study, the incidence in major bleeding for both apixaban doses was not statistically different from placebo. There was no statistically significant difference in the incidence of major + CRNM, minor, and all bleeding between the apixaban 2.5 mg twice daily and placebo treatment groups (see Table 11).

Table 11: Bleeding Results in the AMPLIFY-EXT Study

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relative Risk (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
	n (%)				
Major	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49	0.25

				(0.09, 2.64)	(0.03, 2.24)
Major + CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
Minor	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
All	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)

Adjudicated ISTH major gastrointestinal bleeding occurred in 1 (0.1%) apixaban-treated patient at the 5 mg twice daily dose, no patients at the 2.5 mg twice daily dose, and 1 (0.1%) placebo-treated patient.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Eliquis in one or more subsets of the paediatric population in venous and arterial embolism and thrombosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute bioavailability of apixaban is approximately 50% for doses up to 10 mg. Apixaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 3 to 4 hours after tablet intake. Intake with food does not affect apixaban AUC or C_{max} at the 10 mg dose. Apixaban can be taken with or without food.

Apixaban demonstrates linear pharmacokinetics with dose proportional increases in exposure for oral doses up to 10 mg. At doses ≥ 25 mg apixaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability. Apixaban exposure parameters exhibit low to moderate variability reflected by a within-subject and inter-subject variability of ~20% CV and ~30% CV, respectively.

Distribution

Plasma protein binding in humans is approximately 87%. The volume of distribution (V_{ss}) is approximately 21 litres.

Biotransformation and elimination

Apixaban has multiple routes of elimination. Of the administered apixaban dose in humans, approximately 25% was recovered as metabolites, with the majority recovered in faeces. Renal excretion of apixaban accounts for approximately 27% of total clearance. Additional contributions from biliary and direct intestinal excretion were observed in clinical and nonclinical studies, respectively.

Apixaban has a total clearance of about 3.3 l/h and a half-life of approximately 12 hours.

O-demethylation and hydroxylation at the 3-oxopiperidinyl moiety are the major sites of biotransformation. Apixaban is metabolized mainly via CYP3A4/5 with minor contributions from CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, and 2J2. Unchanged apixaban is the major drug-related component in human plasma with no active circulating metabolites present. Apixaban is a substrate of transport proteins, P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP).

Renal impairment

There was no impact of impaired renal function on peak concentration of apixaban. There was an increase in apixaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via measured creatinine clearance. In individuals with mild (creatinine clearance 51-80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30-50 mL/min) and severe (creatinine clearance 15-29 mL/min) renal

impairment, apixaban plasma concentrations (AUC) were increased 16, 29, and 44% respectively, compared to individuals with normal creatinine clearance. Renal impairment had no evident effect on the relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity.

In subjects with end-stage renal disease (ESRD), the AUC of apixaban was increased by 36% when a single dose of apixaban 5 mg was administered immediately after haemodialysis, compared to that seen in subjects with normal renal function. Haemodialysis, started two hours after administration of a single dose of apixaban 5 mg, decreased apixaban AUC by 14% in these ESRD subjects, corresponding to an apixaban dialysis clearance of 18 mL/min. Therefore, haemodialysis is unlikely to be an effective means of managing apixaban overdose.

Hepatic impairment

In a study comparing 8 subjects with mild hepatic impairment, Child-Pugh A score 5 (n = 6) and score 6 (n = 2), and 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B score 7 (n = 6) and score 8 (n = 2), to 16 healthy control subjects, the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban 5 mg were not altered in subjects with hepatic impairment. Changes in anti-Factor Xa activity and INR were comparable between subjects with mild to moderate hepatic impairment and healthy subjects.

Elderly

Elderly patients (above 65 years) exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 32% higher and no difference in C_{max} .

Gender

Exposure to apixaban was approximately 18% higher in females than in males.

Ethnic origin and race

The results across phase 1 studies showed no discernible difference in apixaban pharmacokinetics between White/Caucasian, Asian and Black/African American subjects. Findings from a population pharmacokinetic analysis in patients who received apixaban were generally consistent with the phase 1 results.

Body weight

Compared to apixaban exposure in subjects with body weight of 65 to 85 kg, body weight > 120 kg was associated with approximately 30% lower exposure and body weight < 50 kg was associated with approximately 30% higher exposure.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetic /pharmacodynamic (PK/PD) relationship between apixaban plasma concentration and several PD endpoints (anti-FXa activity, INR, PT, aPTT) has been evaluated after administration of a wide range of doses (0.5 – 50 mg). The relationship between apixaban plasma concentration and anti-factor Xa activity was best described by a linear model. The PK/PD relationship observed in patients was consistent with that established in healthy subjects.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, fertility and embryo-foetal development and juvenile toxicity.

The major observed effects in the repeated dose toxicity studies were those related to the pharmacodynamic action of apixaban on blood coagulation parameters. In the toxicity studies little to no increase of bleeding tendency was found. However, since this may be due to a lower sensitivity of the non-clinical species compared to humans, this result should be interpreted with caution when extrapolating to humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate (E470b)

Film coat:

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage condition.

6.5 Nature and contents of container

Alu-PVC/PVdC blisters. Cartons of 14, 20, 28, 56, 60, 168 and 200 film-coated tablets.
Alu-PVC/PVdC perforated unit dose blisters of 100x1 film coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:- 18 May 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

• Additional risk minimisation measures

The MAH shall provide an educational pack prior to launch, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Eliquis. Key safety messages have to be included in the educational pack for all indications.

The educational pack is aimed at increasing awareness about the potential risk of bleeding during treatment with Eliquis and providing guidance on how to manage that risk.

The MAH must agree the content and format of the educational material, together with a communication plan, with the national competent authority in each Member State prior to distribution of the educational pack in their territory.

The physician educational pack should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Prescriber Guide
- Patient Alert Cards

The Prescriber Guide should contain the following key safety messages:

- Details of populations potentially at higher risk of bleeding
- Recommended dosages and guidance on the posology for different indications
- Recommendations for dose adjustment in at risk populations, including renal or hepatic impairment patients

- Guidance regarding switching from or to Eliquis treatment
- Guidance regarding surgery or invasive procedure, and temporary discontinuation
- Management of overdose situations and haemorrhage
- The use of coagulation tests and their interpretation
- That all patients should be provided with a Patient alert card and be counselled about:
- Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
- Importance of treatment compliance
- Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
- The need to inform Health Care Professionals that they are taking Eliquis if they need to have any surgery or invasive procedure.

The Patient alert card should contain the following key safety messages:

- Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
- Importance of treatment compliance
- Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
- The need to inform Health Care Professionals that they are taking Eliquis if they need to have any surgery or invasive procedure.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 2.5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 2.5 mg film-coated tablets
apixaban

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 2.5 mg apixaban

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 film-coated tablets
20 film-coated tablets
60 film-coated tablets
60 x 1 film-coated tablets
100 x 1 film-coated tablets
168 film-coated tablets
200 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eliquis 2.5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 2.5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 2.5 mg tablets
apixaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 2.5 mg (Symbol)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 2.5 mg tablets
apixaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

sun as symbol
moon as symbol

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 5 mg film-coated tablets
apixaban

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 5 mg apixaban

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
20 film-coated tablets
28 film-coated tablets
56 film-coated tablets
60 film-coated tablets
100x 1 film-coated tablets
168 film-coated tablets
200 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eliquis 5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 5 mg tablets
apixaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 5 mg (Symbol)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 5 mg tablets
apixaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

sun as symbol
moon as symbol

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 5 mg (Day and symbol)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eliquis 5 mg tablets
apixaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Day 1 sun as symbol
Day 1 moon as symbol
Day 2 sun as symbol
Day 2 moon as symbol
Day 3 sun as symbol
Day 3 moon as symbol
Day 4 sun as symbol
Day 4 moon as symbol
Day 5 sun as symbol
Day 5 moon as symbol
Day 6 sun as symbol
Day 6 moon as symbol
Day 7 sun as symbol
Day 7 moon as symbol

PATIENT ALERT CARD

Eliquis[®] (apixaban)

Patient Alert Card

Carry this card with you at all times

Show this card to your pharmacist, dentist and any other healthcare professionals that treat you.

I am under anticoagulation treatment with Eliquis[®] (apixaban) to prevent blood clots

Please complete this section or ask your doctor to do it

Name:

Birth Date:

Indication:

Dose: mg twice daily

Doctor's Name:

Doctor's telephone:

Information for PATIENTS

- Take Eliquis[®] regularly as instructed. If you miss a dose, take it as soon as you remember and continue to follow your dosing schedule.
- Do not stop taking Eliquis[®] without talking to your doctor, as you are at risk of suffering from a stroke or other complications.
- Eliquis[®] helps to thin your blood. However, this may increase your risk of bleeding.
- Signs and symptoms of bleeding include bruising or bleeding under the skin, tar-coloured stools, blood in urine, nose-bleed, dizziness, tiredness, paleness or weakness, sudden severe headache, coughing up blood or vomiting blood.
- If the bleeding does not stop on its own, **immediately seek medical attention**.
- If you need surgery, inform your doctor that you are taking Eliquis[®].

Information for HEALTHCARE PROFESSIONALS

- Eliquis[®] (apixaban) is an oral anticoagulant acting by direct selective inhibition of factor Xa.
- Eliquis[®] may increase the risk of bleeding. In case of major bleeding events, it should be stopped immediately.
- Treatment with Eliquis[®] does not require routine monitoring of exposure. A calibrated quantitative anti-Factor Xa assay may be useful in exceptional situations, e.g., overdose and emergency surgery (prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) and activated partial thromboplastin time (aPTT) clotting tests are not recommended) – see SmPC.

This medicinal product is subject to additional monitoring. Patients and Health Care Professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Eliquis 2.5 mg film-coated tablets

Apixaban

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Eliquis is and what it is used for
2. What you need to know before you take Eliquis
3. How to take Eliquis
4. Possible side effects
5. How to store Eliquis
6. Contents of the pack and other information

1. What Eliquis is and what it is used for

Eliquis contains the active substance apixaban and belongs to a group of medicines called anticoagulants. This medicine helps to prevent blood clots from forming by blocking Factor Xa, which is an important component of blood clotting.

Eliquis is used in adults:

- to prevent blood clots (deep vein thrombosis [DVT]) from forming after hip or knee replacement operations. After an operation to the hip or knee you may be at a higher risk of developing blood clots in your leg veins. This can cause the legs to swell, with or without pain. If a blood clot travels from your leg to your lungs, it can block blood flow causing breathlessness, with or without chest pain. This condition (pulmonary embolism) can be life-threatening and requires immediate medical attention.
- to prevent a blood clot from forming in the heart in patients with an irregular heart beat (atrial fibrillation) and at least one additional risk factor. Blood clots may break off and travel to the brain and lead to a stroke or to other organs and prevent normal blood flow to that organ (also known as a systemic embolism). A stroke can be life-threatening and requires immediate medical attention.
- to treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) and in the blood vessels of your lungs (pulmonary embolism), and to prevent blood clots from re-occurring in the blood vessels of your legs and/or lungs.

2. What you need to know before you take Eliquis

Do not take Eliquis if:

- **you are allergic** to apixaban or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- you are **bleeding excessively**
- you have a **disease in an organ** of the body that increases the risk of serious bleeding (such as **an active or a recent ulcer** of your stomach or bowel, **recent bleeding in your brain**)
- you have a **liver disease** which leads to increased risk of bleeding (hepatic coagulopathy)
- you are **taking medicines to prevent blood clotting** (e.g., warfarin, rivaroxaban, dabigatran or heparin), except when changing anticoagulant treatment or while having a venous or arterial line and you get heparin through this line to keep it open.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you take this medicine if you have any of the following:

- an **increased risk of bleeding**, such as:
 - **bleeding disorders**, including conditions resulting in reduced platelet activity
 - **very high blood pressure**, not controlled by medical treatment
 - you are older than 75 years
 - you weigh 60 kg or less
- a **severe kidney disease or if you are on dialysis**
- a **liver problem or a history of liver problems**
Eliquis will be used with caution in patients with signs of altered liver function.
- **had a tube (catheter) or an injection into your spinal column** (for anaesthesia or pain reduction), your doctor will tell you to take Eliquis 5 hours or more after catheter removal
- if you have a **prosthetic heart valve**
- if your doctor determines that your blood pressure is unstable or another treatment or surgical procedure to remove the blood clot from your lungs is planned

If you need to have surgery or a procedure which may cause bleeding, your doctor might ask you to temporarily stop taking this medicine for a short while. If you are not sure whether a procedure may cause bleeding ask your doctor.

Children and adolescents

Eliquis is not recommended in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and Eliquis

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Some medicines may increase the effects of Eliquis and some may decrease its effects. Your doctor will decide, if you should be treated with Eliquis when taking these medicines and how closely you should be monitored.

The following medicines may increase the effects of Eliquis and increase the chance for unwanted bleeding:

- some **medicines for fungal infections** (e.g., ketoconazole, etc.)
- some **antiviral medicines for HIV / AIDS** (e.g., ritonavir)
- other **medicines that are used to reduce blood clotting** (e.g., enoxaparin, etc.)
- **anti-inflammatory or pain medicines** (e.g., aspirin or naproxen). Especially, if you are older than 75 years and are taking aspirin, you may have an increased chance of bleeding.
- **medicines for high blood pressure or heart problems** (e.g., diltiazem)

The following medicines may reduce the ability of Eliquis to help prevent blood clots from forming:

- **medicines to prevent epilepsy or seizures** (e.g., phenytoin, etc.)
- **St John's Wort** (a herbal supplement used for depression)
- **medicines to treat tuberculosis or other infections** (e.g., rifampicin)

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine.

The effects of Eliquis on pregnancy and the unborn child are not known. You should not take Eliquis if you are pregnant. **Contact your doctor immediately** if you become pregnant while taking Eliquis.

It is not known if Eliquis passes into human breast milk. Ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine while breast-feeding. They will advise you to either stop breast-feeding or to stop/not start taking Eliquis.

Driving and using machines

Eliquis has not been shown to impair your ability to drive or use machines.

Eliquis contains lactose (a type of sugar).

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Eliquis

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

Dose

Swallow the tablet with a drink of water. Eliquis can be taken with or without food.

Take Eliquis as recommended for the following:

To prevent blood clots from forming after hip or knee replacement operations.

The recommended dose is one tablet of Eliquis 2.5 mg twice a day.

For example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect.

You should take the first tablet 12 to 24 hours after your operation.

If you have had a major **hip** operation you will usually take the tablets for 32 to 38 days

If you have had a major **knee** operation you will usually take the tablets for 10 to 14 days

To prevent a blood clot from forming in the heart in patients with an irregular heart beat and at least one additional risk factor.

The recommended dose is one tablet of Eliquis **5 mg** twice a day.

The recommended dose is one tablet of Eliquis **2.5 mg** twice a day if:

- you have **severely reduced kidney function**
- **two or more of the following apply to you:**
 - your blood test results suggest poor kidney function (value of serum creatinine is 1.5 mg/dL (133 micromole/L) or greater)
 - you are 80 years old or older
 - your weight is 60 kg or lower.

The recommended dose is one tablet twice a day, for example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect. Your doctor will decide how long you must continue treatment for.

To treat blood clots in the veins of your legs and blood clots in the blood vessels of your lungs

The recommended dose is **two tablets** of Eliquis **5 mg** twice a day for the first 7 days, for example, two in the morning and two in the evening.

After 7 days the recommended dose is **one tablet** of Eliquis **5 mg** twice a day, for example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect.

For preventing blood clots from re-occurring following completion of 6 months of treatment

The recommended dose is one tablet of Eliquis **2.5 mg** twice a day for example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect.

Your doctor will decide how long you must continue treatment for.

Your doctor might change your anticoagulant treatment as follows:

- Changing from Eliquis to anticoagulant medicines

Stop taking Eliquis. Start treatment with the anticoagulant medicines (for example heparin) at the time you would have taken the next tablet.

- Changing from anticoagulant medicines to Eliquis

Stop taking the anticoagulant medicines. Start treatment with Eliquis at the time you would have had the next dose of anticoagulant medicine, then continue as normal.

- Changing from treatment with anticoagulant containing Vitamin K antagonist (e.g. warfarin) to Eliquis

Stop taking the medicine containing a vitamin-K antagonist. Your doctor needs to do blood-measurements and instruct you when to start taking Eliquis.

- Changing from Eliquis to anticoagulant treatment containing Vitamin K antagonist (e.g. warfarin).

If your doctor tells you that you have to start taking the medicine containing a Vitamin K antagonist, continue to take Eliquis for at least 2 days after your first dose of the medicine containing a Vitamin K antagonist. Your doctor needs to do blood-measurements and instruct you when to stop taking Eliquis.

If you take more Eliquis than you should

Tell your doctor immediately if you have taken more than the prescribed dose of Eliquis. Take the medicine pack with you, even if there are no tablets left.

If you take more Eliquis than recommended, you may have an increased risk of bleeding. If bleeding occurs, surgery or blood transfusions may be required.

If you forget to take Eliquis

- Take the tablet as soon as you remember and:
 - take the next tablet of Eliquis at the usual time
 - then continue as normal.

If you are not sure what to do or have missed more than one dose, ask your doctor, pharmacist or nurse.

If you stop taking Eliquis

Do not stop taking Eliquis without talking to your doctor first, because the risk of developing a blood clot could be higher if you stop treatment too early.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Eliquis can be given for two different medical conditions. The known side effects and how frequently they occur for each of these medical conditions may differ and are listed separately below. For both conditions, the most common general side effect of Eliquis is bleeding which may be potentially life threatening and require immediate medical attention.

The following side effects are known if you take Eliquis to prevent blood clots from forming after hip or knee replacement operations.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- Anaemia which may cause tiredness or paleness
- Bleeding including:
 - blood in the urine (that stains the urine pink or red)
 - bruising and swelling
 - vaginal bleeding
- Nausea (feeling sick)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- Reduced number of platelets in your blood (which can affect clotting)
- Bleeding including:
 - bleeding occurring after your operation including bruising and swelling, blood or liquid leaking from the surgical wound/incision (wound secretion)
 - bleeding in your stomach, bowel or blood in the stools
 - blood found in the urine
 - bleeding from your nose
- Low blood pressure which may make you feel faint or have a quickened heartbeat
- Blood tests may show:
 - abnormal liver function
 - an increase in some liver enzymes
 - an increase in bilirubin, a breakdown product of red blood cells, which can cause yellowing of the skin and eyes.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)

- Allergic reactions (hypersensitivity) which may cause: swelling of the face, lips, mouth, tongue and/or throat and difficulty breathing. **Contact your doctor immediately** if you experience any of these symptoms.
- Bleeding:
 - into a muscle
 - in your eyes
 - from your gums and blood in your spit when coughing
 - from your rectum

The following side effects are known if you take Eliquis to prevent a blood clot from forming in the heart in patients with an irregular heart beat and at least one additional risk factor.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

Bleeding including:

- in your eyes
- in your stomach, bowel or dark/black blood in the stools
- blood found in the urine on laboratory testing
- from your nose
- from your gums
- bruising and swelling

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

Bleeding including:

- in your brain or in your spinal column
- in your mouth or blood in your spit when coughing
- into your abdomen, into the rectum or from the vagina
- bright/red blood in the stools
- bleeding occurring after any operation including bruising and swelling, blood or liquid leaking from the surgical wound/incision (wound secretion) or injection site
- Allergic reactions (hypersensitivity) which may cause: swelling of the face, lips, mouth, tongue and/or throat and difficulty breathing. **Contact your doctor immediately** if you experience any of these symptoms.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)

- bleeding in your lungs or your throat
- bleeding into the space behind your abdominal cavity

The following side effects are known if you take Eliquis to treat or prevent re-occurrence of blood clots in the veins of your legs and blood clots in the blood vessels of your lungs.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

Bleeding including:

- from your nose
- from your gums
- blood in the urine (that stains the urine pink or red)
- bruising and swelling
- in your stomach, your bowel, into the rectum

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

Bleeding including:

- in your eyes and bruise of the eyes
- in your mouth or blood in your spit when coughing
- dark/black blood in the stools
- into the uterus or from the vagina
- tests showing blood in the stools or in the urine
- bruising and swelling of a wound or injection site

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)

- abnormal tendency to spontaneous bleeding, loss of red blood cells due to bleeding

Bleeding including:

- in your brain
- in your abdomen, lungs or in the membrane surrounding the heart

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Eliquis

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Eliquis contains

- The active substance is apixaban. Each tablet contains 2.5 mg of apixaban.
- The other ingredients are:
 - Tablet core: **lactose anhydrous**, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium laurilsulfate, magnesium stearate (E470b).
 - Film coat: **lactose monohydrate**, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, yellow iron oxide (E172)

What Eliquis looks like and contents of the pack

The film-coated tablets are yellow, round and marked with “893” on one side and “2½” on the other side.

- They come in blisters in cartons of 10, 20, 60, 168 and 200 film-coated tablets.
- Unit dose blisters in cartons of 60 x 1 and 100 x 1 film-coated tablets for delivery in hospitals are also available.

Not all pack sizes may be marketed.

Patient Alert Card: handling information

Inside the Eliquis pack together with the package leaflet you will find a Patient Alert Card or your doctor might give you a similar card.

This Patient Alert Card includes information that will be helpful to you and alert other doctors that you are taking Eliquis. **You should keep this card with you at all times.**

1. Take the card
2. Separate your language as needed (this is facilitated by the perforated edges)
3. Complete the following sections or ask your doctor to do it:
 - Name:
 - Birth Date:
 - Indication:
 - Dose :mg twice daily
 - Doctor's Name:
 - Doctor's telephone:
4. Fold the card and keep it with you at all times

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Bristol-Myers Squibb S.r.l
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel : + 356 21 22 01 74

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Package leaflet: Information for the user

Eliquis 5 mg film-coated tablets

Apixaban

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Eliquis is and what it is used for
2. What you need to know before you take Eliquis
3. How to take Eliquis
4. Possible side effects
5. How to store Eliquis
6. Contents of the pack and other information

1. What Eliquis is and what it is used for

Eliquis contains the active substance apixaban and belongs to a group of medicines called anticoagulants. This medicine helps to prevent blood clots from forming by blocking Factor Xa, which is an important component of blood clotting.

Eliquis is used in adults:

- to prevent a blood clot from forming in the heart in patients with an irregular heart beat (atrial fibrillation) and at least one additional risk factor. Blood clots may break off and travel to the brain and lead to a stroke or to other organs and prevent normal blood flow to that organ (also known as a systemic embolism). A stroke can be life-threatening and requires immediate medical attention.
- to treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) and in the blood vessels of your lungs (pulmonary embolism), and to prevent blood clots from re-occurring in the blood vessels of your legs and/or lungs.

2. What you need to know before you take Eliquis

Do not take Eliquis if:

- **you are allergic** to apixaban or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- you are **bleeding excessively**
- you have a **disease in an organ** of the body that increases the risk of serious bleeding (such as **an active or a recent ulcer** of your stomach or bowel, **recent bleeding in your brain**)
- you have a **liver disease** which leads to increased risk of bleeding (hepatic coagulopathy)
- you are **taking medicines to prevent blood clotting** (e.g. warfarin, rivaroxaban, dabigatran or heparin), except when changing anticoagulant treatment or while having a venous or arterial line and you get heparin through this line to keep it open.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you take this medicine if you have any of the following:

- an **increased risk of bleeding**, such as:

- **bleeding disorders**, including conditions resulting in reduced platelet activity
- **very high blood pressure**, not controlled by medical treatment
- you are older than 75 years
- you weigh 60 kg or less

- a **severe kidney disease or if you are on dialysis**

- a **liver problem or a history of liver problems**

Eliquis will be used with caution in patients with signs of altered liver function.

- if you have a **prosthetic heart valve**

- if your doctor determines that your blood pressure is unstable or another treatment or surgical procedure to remove the blood clot from your lungs is planned

If you need to have surgery or a procedure which may cause bleeding, your doctor might ask you to temporarily stop taking this medicine for a short while. If you are not sure whether a procedure may cause bleeding ask your doctor.

Children and adolescents

Eliquis is not recommended in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and Eliquis

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Some medicines may increase the effects of Eliquis and some may decrease its effects. Your doctor will decide, if you should be treated with Eliquis when taking these medicines and how closely you should be monitored.

The following medicines may increase the effects of Eliquis and increase the chance for unwanted bleeding:

- some **medicines for fungal infections** (e.g., ketoconazole, etc.)
- some **antiviral medicines for HIV / AIDS** (e.g., ritonavir)
- other **medicines that are used to reduce blood clotting** (e.g., enoxaparin, etc.)
- **anti-inflammatory or pain medicines** (e.g., aspirin or naproxen). Especially, if you are older than 75 years and are taking aspirin, you may have an increased chance of bleeding.
- **medicines for high blood pressure or heart problems** (e.g., diltiazem)

The following medicines may reduce the ability of Eliquis to help prevent blood clots from forming:

- **medicines to prevent epilepsy or seizures** (e.g., phenytoin, etc.)
- **St John's Wort** (a herbal supplement used for depression)
- **medicines to treat tuberculosis or other infections** (e.g., rifampicin)

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine.

The effects of Eliquis on pregnancy and the unborn child are not known. You should not take Eliquis if you are pregnant. **Contact your doctor immediately** if you become pregnant while taking Eliquis.

It is not known if Eliquis passes into human breast milk. Ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine while breast-feeding. They will advise you to either stop breast-feeding or to stop/not start taking Eliquis.

Driving and using machines

Eliquis has not been shown to impair your ability to drive or use machines.

Eliquis contains lactose (a type of sugar).

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Eliquis

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

Dose

To prevent a blood clot from forming in the heart in patients with an irregular heart beat and at least one additional risk factor.

The recommended dose is one tablet of Eliquis **5 mg** twice a day.

The recommended dose is one tablet of Eliquis **2.5 mg** twice a day if:

- you have **severely reduced kidney function**
- **two or more of the following apply to you:**
 - your blood test results suggest poor kidney function (value of serum creatinine is 1.5 mg/dL (133 micromole/L) or greater)
 - you are 80 years old or older
 - your weight is 60 kg or lower.

The recommended dose is one tablet twice a day, for example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect.

Swallow the tablet with a drink of water. Eliquis can be taken with or without food. Your doctor will decide how long you must continue treatment for.

To treat blood clots in the veins of your legs and blood clots in the blood vessels of your lungs

The recommended dose is **two tablets** of Eliquis **5 mg** twice a day for the first 7 days, for example, two in the morning and two in the evening.

After 7 days the recommended dose is **one tablet** of Eliquis **5 mg** twice a day, for example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect.

For preventing blood clots from re-occurring following completion of 6 months of treatment

The recommended dose is one tablet of Eliquis **2.5 mg** twice a day for example, one in the morning and one in the evening. Try to take the tablets at the same times every day to have the best treatment effect.

Your doctor will decide how long you must continue treatment for.

Your doctor might change your anticoagulant treatment as follows:

- Changing from Eliquis to anticoagulant medicines

Stop taking Eliquis. Start treatment with the anticoagulant medicines (for example heparin) at the time you would have taken the next tablet.

- Changing from anticoagulant medicines to Eliquis

Stop taking the anticoagulant medicines. Start treatment with Eliquis at the time you would have had the next dose of anticoagulant medicine, then continue as normal.

- Changing from treatment with anticoagulant containing Vitamin K antagonist (e.g. warfarin) to Eliquis

Stop taking the medicine containing a vitamin-K antagonist. Your doctor needs to do blood-measurements and instruct you when to start taking Eliquis.

- Changing from Eliquis to anticoagulant treatment containing Vitamin K antagonist (e.g. warfarin).

If your doctor tells you that you have to start taking the medicine containing a Vitamin K antagonist, continue to take Eliquis for at least 2 days after your first dose of the medicine containing a Vitamin K antagonist. Your doctor needs to do blood-measurements and instruct you when to stop taking Eliquis.

If you take more Eliquis than you should

Tell your doctor immediately if you have taken more than the prescribed dose of Eliquis. Take the medicine pack with you, even if there are no tablets left.

If you take more Eliquis than recommended, you may have an increased risk of bleeding. If bleeding occurs, surgery or blood transfusions may be required.

If you forget to take Eliquis

- Take the tablet as soon as you remember and:
 - take the next tablet of Eliquis at the usual time
 - then continue as normal.

If you are not sure what to do or have missed more than one dose, ask your doctor, pharmacist or nurse.

If you stop taking Eliquis

Do not stop taking Eliquis without talking to your doctor first, because the risk of developing a blood clot could be higher if you stop treatment too early.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The most common general side effect of Eliquis is bleeding which may be potentially life threatening and require immediate medical attention.

The following side effects are known if you take Eliquis to prevent a blood clot from forming in the heart in patients with an irregular heart beat and at least one additional risk factor.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

Bleeding including:

- in your eyes
- in your stomach, bowel or dark/black blood in the stools
- blood found in the urine on laboratory testing
- from your nose
- from your gums
- bruising and swelling

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

Bleeding including:

- in your brain or in your spinal column
 - in your mouth or blood in your spit when coughing
 - into your abdomen, into the rectum or from the vagina
 - bright/red blood in the stools
 - bleeding occurring after any operation including bruising and swelling, blood or liquid leaking from the surgical wound/incision (wound secretion) or injection site
- Allergic reactions (hypersensitivity) which may cause: swelling of the face, lips, mouth, tongue and/or throat and difficulty breathing. **Contact your doctor immediately** if you experience any of these symptoms.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)

- bleeding in your lungs or your throat
- bleeding into the space behind your abdominal cavity

The following side effects are known if you take Eliquis to treat or prevent re-occurrence of blood clots in the veins of your legs and blood clots in the blood vessels of your lungs.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

Bleeding including:

- from your nose
- from your gums
- blood in the urine (that stains the urine pink or red)
- bruising and swelling
- in your stomach, your bowel, into the rectum

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

Bleeding including:

- in your eyes and bruise of the eyes
- in your mouth or blood in your spit when coughing
- dark/black blood in the stools
- into the uterus or from the vagina
- tests showing blood in the stools or in the urine
- bruising and swelling of a wound or injection site

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)

- abnormal tendency to spontaneous bleeding, loss of red blood cells due to bleeding

Bleeding including:

- in your brain
- in your abdomen, lungs or in the membrane surrounding the heart

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Eliquis

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Eliquis contains

- The active substance is apixaban. Each tablet contains 5 mg of apixaban.
- The other ingredients are:
 - Tablet core: **lactose anhydrous**, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium laurilsulfate, magnesium stearate (E470b).
 - Film coat: **lactose monohydrate**, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, red iron oxide (E172).

What Eliquis looks like and contents of the pack

The film coated tablets are pink, oval and marked with “894” on one side and “5” on the other side.

- They come in blisters in cartons of 14, 20, 28, 56, 60, 168 and 200 film-coated tablets.
- Unit dose blisters in cartons of 100 x 1 film-coated tablets for delivery in hospitals are also available.

Not all pack sizes may be marketed.

Patient Alert Card: handling information

Inside the Eliquis pack together with the package leaflet you will find a Patient Alert Card or your doctor might give you a similar card.

This Patient Alert Card includes information that will be helpful to you and alert other doctors that you are taking Eliquis. **You should keep this card with you at all times.**

1. Take the card

2. Separate your language as needed (this is facilitated by the perforated edges)
3. Complete the following sections or ask your doctor to do it:
 - Name:
 - Birth Date:
 - Indication:
 - Dose :mg twice daily
 - Doctor's Name:
 - Doctor's telephone:
4. Fold the card and keep it with you at all times

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Bristol-Myers Squibb S.r.l
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol s r.o
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Deutschland

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Norge

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

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu/>.

欧州製品特性概要（SmPC）の section 4（臨床的特性：Clinical Particulars）の和訳を以下に示す。

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>4.1 効能・効果</p> <p>待機的人工股関節又は膝関節置換術を施行した成人患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制。</p> <p>非弁膜症性心房細動（NVAF）患者で、脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往、年齢 75 歳以上、高血圧、糖尿病、症候性心不全（NYHA クラス II 以上）等のリスク因子を 1 つ以上有する成人患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制。</p> <p>成人における深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療、並びに DVT 及び PE の再発抑制（血行動態が不安定な PE 患者については 4.4 項参照）。</p>	<p>4.1 効能・効果</p> <p>非弁膜症性心房細動（NVAF）患者で、脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往、年齢 75 歳以上、高血圧、糖尿病、症候性心不全（NYHA クラス II 以上）等のリスク因子を 1 つ以上有する成人患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制。</p> <p>成人における深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療、並びに DVT 及び PE の再発抑制（血行動態が不安定な PE 患者については 4.4 項参照）。</p>
<p>4.2 用法・用量</p> <p><u>用量</u></p> <p><u>VTE の発症抑制 (VTEp) : 待機的人工股関節又は膝関節置換術</u> 推奨用量として本剤 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。初回は術後 12～24 時間の間に投与すること。</p> <p>VTE の発症抑制のために早期に抗凝固療法を開始するベネフィットと術後出血のリスクを考慮して、投与時期を決定すること。</p> <p><u>人工股関節置換術を施行する患者</u> 推奨投与期間は 32～38 日である。</p> <p><u>人工膝関節置換術を施行する患者</u> 推奨投与期間は 10～14 日である。</p> <p><u>非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</u> 推奨用量として本剤 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p><u>減量</u></p> <p>年齢 80 歳以上、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン 1.5 mg/dL (133 µM/L) 以上のうち 2 つ以上に該当する NVAF 患者には、推奨用量として本剤 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p>投与は長期間継続すること。</p>	<p>4.2 用法・用量</p> <p><u>用量</u></p> <p><u>非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</u> 推奨用量として本剤 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p><u>減量</u></p> <p>年齢 80 歳以上、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン 1.5 mg/dL (133 µM/L) 以上のうち 2 つ以上に該当する NVAF 患者には、推奨用量として本剤 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p>投与は長期間継続すること。</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠																						
<p><u>DVT の治療、PE の治療及びDVT 及びPE の再発抑制 (VTEt)</u> 急性 DVT の治療及び PE の治療に用いる場合、推奨用量として最初の 7 日間は 10 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後、5 mg を 1 日 2 回経口投与する。治療ガイドラインに従って、患者が有するリスク因子が一過性である場合（最近の手術、外傷、長期臥床等）は、本剤を短期間（最低 3 ヶ月）投与する。</p> <p>DVT 及び PE の再発抑制に用いる場合、推奨用量として 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。DVT 及び PE の再発抑制を目的として用いる場合は、table1 に示すとおり本剤 5 mg を 1 日 2 回又は他の抗凝固薬にて 6 ヶ月間治療後に、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与を開始する（5.1 項参照）。</p>	<p><u>DVT の治療、PE の治療及びDVT 及びPE の再発抑制 (VTEt)</u> 急性 DVT の治療及び PE の治療に用いる場合、推奨用量として最初の 7 日間は 10 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後、5 mg を 1 日 2 回経口投与する。治療ガイドラインに従って、患者が有するリスク因子が一過性である場合（最近の手術、外傷、長期臥床等）は、本剤を短期間（最低 3 ヶ月）投与する。</p> <p>DVT 及び PE の再発抑制に用いる場合、推奨用量として 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。DVT 及び PE の再発抑制を目的として用いる場合は、table1 に示すとおり本剤 5 mg を 1 日 2 回又は他の抗凝固薬にて 6 ヶ月間治療後に、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与を開始する（5.1 項参照）。</p>																						
<p>Table 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>1 日 最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">DVT 又は PE の治療</td> <td>最初の 7 日間、10 mg を 1 日 2 回</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>以降、5 mg を 1 日 2 回</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>DVT 又は PE の 6 ヶ月間の治療後、DVT 又は PE の再発抑制</td> <td>2.5 mg を 1 日 2 回</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table>		投与量	1 日 最高用量	DVT 又は PE の治療	最初の 7 日間、10 mg を 1 日 2 回	20 mg	以降、5 mg を 1 日 2 回	10 mg	DVT 又は PE の 6 ヶ月間の治療後、DVT 又は PE の再発抑制	2.5 mg を 1 日 2 回	5 mg	<p>Table 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>1 日 最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">DVT 又は PE の治療</td> <td>最初の 7 日間、10 mg を 1 日 2 回</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>以降、5 mg を 1 日 2 回</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>DVT 又は PE の 6 ヶ月間の治療後、DVT 又は PE の再発抑制</td> <td>2.5 mg を 1 日 2 回</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table>		投与量	1 日 最高用量	DVT 又は PE の治療	最初の 7 日間、10 mg を 1 日 2 回	20 mg	以降、5 mg を 1 日 2 回	10 mg	DVT 又は PE の 6 ヶ月間の治療後、DVT 又は PE の再発抑制	2.5 mg を 1 日 2 回	5 mg
	投与量	1 日 最高用量																					
DVT 又は PE の治療	最初の 7 日間、10 mg を 1 日 2 回	20 mg																					
	以降、5 mg を 1 日 2 回	10 mg																					
DVT 又は PE の 6 ヶ月間の治療後、DVT 又は PE の再発抑制	2.5 mg を 1 日 2 回	5 mg																					
	投与量	1 日 最高用量																					
DVT 又は PE の治療	最初の 7 日間、10 mg を 1 日 2 回	20 mg																					
	以降、5 mg を 1 日 2 回	10 mg																					
DVT 又は PE の 6 ヶ月間の治療後、DVT 又は PE の再発抑制	2.5 mg を 1 日 2 回	5 mg																					
<p>抗凝固薬の治療期間は、治療上のベネフィットと出血リスクを症例ごとに慎重に評価した上で決定すること（4.4 項参照）。</p>	<p>抗凝固薬の治療期間は、治療上のベネフィットと出血リスクを症例ごとに慎重に評価した上で決定すること（4.4 項参照）。</p>																						
<p><u>飲み忘れ</u> 本剤を飲み忘れた場合は直ちに服用させ、その後通常どおり 1 日 2 回服用させること。</p>	<p><u>飲み忘れ</u> 本剤を飲み忘れた場合は直ちに服用させ、その後通常どおり 1 日 2 回服用させること。</p>																						
<p><u>切り替え</u> 非経口抗凝固薬から本剤への切り替え（及びその逆）は、次回の本剤投与が予定された時間に行う（4.5 項参照）。これらを同時に投与しないこと。</p>	<p><u>切り替え</u> 非経口抗凝固薬から本剤への切り替え（及びその逆）は、次回の本剤投与が予定された時間に行う（4.5 項参照）。これらを同時に投与しないこと。</p>																						
<p><u>ビタミン K 拮抗薬 (VKA) から本剤への切り替え</u> ビタミン K 拮抗薬 (VKA) から本剤に切り替える場合は、ワルファリン等 VKA の投与中止後、国際標準比 (INR) が 2.0 未満になってから本剤の投与を開始する。</p>	<p><u>ビタミン K 拮抗薬 (VKA) から本剤への切り替え</u> ビタミン K 拮抗薬 (VKA) から本剤に切り替える場合は、ワルファリン等 VKA の投与中止後、国際標準比 (INR) が 2.0 未満になってから本剤の投与を開始する。</p>																						
<p><u>本剤から VKA への切り替え</u> 本剤から VKA に切り替える場合は、VKA の投与開</p>	<p><u>本剤から VKA への切り替え</u> 本剤から VKA に切り替える場合は、VKA の投与開</p>																						

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>始後少なくとも2日間は本剤の投与を継続する。本剤と VKA を2日間併用後、次回の本剤投与前に INR を測定する。INR の値が 2.0 以上になるまで本剤と VKA の併用を継続する。</p> <p><u>腎機能障害患者</u> 軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である (5.2 項参照)。</p> <p>重度の腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス 15~29 mL/min) に対する推奨事項は以下のとおりである (4.4 項及び 5.2 項参照)。 ー待機的人工股関節又は膝関節置換術を施行した患者における VTE の発症抑制 (VTEp)、DVT の治療、PE の治療及び DVT 及び PE の再発抑制 (VTEt) を目的として用いる場合、本剤は慎重に投与すること。 ーNVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として用いる場合は、低用量 (2.5 mg を 1 日 2 回) を投与すること。 血清クレアチニン 1.5 mg/dL (133 µM/L) 以上で、年齢 80 歳以上又は体重 60 kg 以下の患者に対しても、低用量 (2.5 mg を 1 日 2 回) を投与すること。</p> <p>クレアチンクリアランスが 15 mL/min 未満の患者及び透析患者に対する臨床使用経験はないため、本剤の投与は推奨されない (4.4 項及び 5.2 項参照)。</p> <p><u>肝障害患者</u> 凝血異常及び臨床的に重大な出血リスクを有する肝障害患者に対する本剤の投与は禁忌である (4.3 項参照)。</p> <p>重度の肝障害患者に対しては、本剤の投与は推奨されない (4.4 項及び 5.2 項参照)。</p> <p>軽度又は中等度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 A 又は B) に対しては慎重に投与すること。軽度又は中等度の肝障害患者に対する用量調節は不要である (4.4 項及び 5.2 項参照)。</p> <p>臨床試験では、肝酵素増加 (ALT/AST が基準値上限の 2 倍超) が認められる患者又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者は除外された。そのため、この患者集団に対しては本剤を慎重に投与すること (4.4 項及び 5.2 項参照)。本剤の投与を開始する前に肝機能検査を実施すること。</p> <p><u>体重</u></p>	<p>始後少なくとも2日間は本剤の投与を継続する。本剤と VKA を2日間併用後、次回の本剤投与前に INR を測定する。INR の値が 2.0 以上になるまで本剤と VKA の併用を継続する。</p> <p><u>腎機能障害患者</u> 軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である (5.2 項参照)。</p> <p>重度の腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス 15~29 mL/min) に対する推奨事項は以下のとおりである (4.4 項及び 5.2 項参照)。 ーDVT の治療、PE の治療及び DVT 及び PE の再発抑制 (VTEt) を目的として用いる場合、本剤は慎重に投与すること。 ーNVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として用いる場合は、低用量 (2.5 mg を 1 日 2 回) を投与すること。 血清クレアチニン 1.5 mg/dL (133 µM/L) 以上で、年齢 80 歳以上又は体重 60 kg 以下の患者に対しても、低用量 (2.5 mg を 1 日 2 回) を投与すること。</p> <p>クレアチンクリアランスが 15 mL/min 未満の患者及び透析患者に対する臨床使用経験はないため、本剤の投与は推奨されない (4.4 項及び 5.2 項参照)。</p> <p><u>肝障害患者</u> 凝血異常及び臨床的に重大な出血リスクを有する肝障害患者に対する本剤の投与は禁忌である (4.3 項参照)。</p> <p>重度の肝障害患者に対しては、本剤の投与は推奨されない (4.4 項及び 5.2 項参照)。</p> <p>軽度又は中等度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 A 又は B) に対しては慎重に投与すること。軽度又は中等度の肝障害患者に対する用量調節は不要である (4.4 項及び 5.2 項参照)。</p> <p>臨床試験では、肝酵素増加 (ALT/AST が基準値上限の 2 倍超) が認められる患者又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者は除外された。そのため、この患者集団に対しては本剤を慎重に投与すること (4.4 項及び 5.2 項参照)。本剤の投与を開始する前に肝機能検査を実施すること。</p> <p><u>体重</u></p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>VTEp 及び VTEt-用量調節は不要である (5.2 項参照)。 NVAf-減量の基準に該当する場合を除き、用量調節は不要である (4.2 項の「減量」を参照)。</p> <p><u>性別</u> 用量調節は不要である (5.2 項参照)。</p> <p><u>高齢者</u> VTEp 及び VTEt-用量調節は不要である (4.4 項及び 5.2 項参照)。 NVAf-減量の基準に該当する場合を除き、用量調節は不要である (4.2 項の「減量」を参照)。</p> <p><u>心臓除細動 (NVAf)</u> 本剤は心臓除細動中も投与を継続することができる。</p> <p><u>小児</u> 小児及び 18 歳未満の患者における本剤の使用経験はなく、これらの患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データなし。</p> <p><u>投与方法</u> 経口投与 本剤は水とともに服用する (食事前後を問わない)。</p>	<p>VTEt-用量調節は不要である (5.2 項参照)。 NVAf-減量の基準に該当する場合を除き、用量調節は不要である (4.2 項の「減量」を参照)。</p> <p><u>性別</u> 用量調節は不要である (5.2 項参照)。</p> <p><u>高齢者</u> VTEt-用量調節は不要である (4.4 項及び 5.2 項参照)。 NVAf-減量の基準に該当する場合を除き、用量調節は不要である (4.2 項の「減量」を参照)。</p> <p><u>心臓除細動 (NVAf)</u> 本剤は心臓除細動中も投与を継続することができる。</p> <p><u>小児</u> 小児及び 18 歳未満の患者における本剤の使用経験はなく、これらの患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データなし。</p> <p><u>投与方法</u> 経口投与 本剤は水とともに服用する (食事前後を問わない)。</p>
<p>4.3 禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者。 臨床的に問題となる出血症状のある患者。 凝血異常及び臨床的に重大な出血リスクを有する肝疾患患者 (5.2 項参照)。 大量出血の重大なリスク因子と考えられる病変又は症状のある患者。これには、消化管潰瘍の発症後日の浅い患者、出血の危険性が高い悪性新生物を有する患者、脳又は脊髄損傷の発症後日の浅い患者、脳、脊髄又は眼科手術施行直後の患者、頭蓋内出血の発症後日の浅い患者、食道静脈瘤、動静脈奇形、動脈瘤又は髄腔内若しくは脳内に血管異常があるかその疑いのある患者が含まれる。 未分画ヘパリン (UFH)、低分子量ヘパリン (エノキサパリン、ダルテパリン等)、ヘパリン誘導体 (フォンダパリヌクス等)、経口抗凝固薬 (ワルファリン、リバロキサバン、ダビガトラン等) 等、他の抗凝固薬を併用している患者。ただし、抗凝固薬の切り替えを行っている場合 (4.2 項参照) 及び中心静脈又は動脈カテーテル維持に必要な用量の UFH を投与している場合 	<p>4.3 禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者。 臨床的に問題となる出血症状のある患者。 凝血異常及び臨床的に重大な出血リスクを有する肝疾患患者 (5.2 項参照)。 大量出血の重大なリスク因子と考えられる病変又は症状のある患者。これには、消化管潰瘍の発症後日の浅い患者、出血の危険性が高い悪性新生物を有する患者、脳又は脊髄損傷の発症後日の浅い患者、脳、脊髄又は眼科手術施行直後の患者、頭蓋内出血の発症後日の浅い患者、食道静脈瘤、動静脈奇形、動脈瘤又は髄腔内若しくは脳内に血管異常があるかその疑いのある患者が含まれる。 未分画ヘパリン (UFH)、低分子量ヘパリン (エノキサパリン、ダルテパリン等)、ヘパリン誘導体 (フォンダパリヌクス等)、経口抗凝固薬 (ワルファリン、リバロキサバン、ダビガトラン等) 等、他の抗凝固薬を併用している患者。ただし、抗凝固薬の切り替えを行っている場合 (4.2 項参照) 及び中心静脈又は動脈カテーテル維持に必要な用量の UFH を投与している場合

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
(4.5 項参照) を除く。	(4.5 項参照) を除く。
4.4 警告及び使用上の注意	4.4 警告及び使用上の注意
<p><u>出血のリスク：</u> 他の抗凝固薬と同様、本剤を服用中は出血の徴候を注意深く観察すること。出血リスクが増大している患者には慎重に使用することが望ましい。重度の出血が認められたときは、本剤の投与を中止すること（4.8 項及び 4.9 項参照）。</p> <p>本剤の投与中、曝露量の日常的なモニタリングは必要ないが、過量投与や緊急手術等、本剤の曝露量の情報が臨床上的判断に役立つ場合には、抗 Xa 因子活性の定量分析が役立つ場合がある（5.1 項参照）。</p> <p><u>止血に影響を及ぼす他の薬剤との相互作用</u> 出血リスクが増大するため、他の抗凝固薬との併用は禁忌である（4.3 項参照）。</p> <p>本剤と抗血小板薬との併用投与により、出血リスクが増大する（4.5 項参照）。</p> <p>アスピリン等、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること。</p> <p>術後、他の血小板凝集抑制薬と本剤との併用は推奨しない（4.5 項参照）。</p> <p>心房細動患者及び単剤又は 2 剤抗血小板療法が適切と考えられる症状を有する患者に対しては、抗血小板薬と本剤の併用を開始する前にベネフィットとリスクを慎重に判断すること。</p> <p>心房細動患者を対象とした臨床試験では、アピキサバンとアスピリンの併用により出血リスクは 1.8%/年から 3.4%/年に増大し、ワルファリンとアスピリンの併用では 2.7%/年から 4.6%/年に増大することが示された。この試験では、抗血小板薬の 2 剤併用は制限されていた（2.1%）。</p> <p>急性冠動脈症候群発症後で、心臓関連及び非心臓関連の複数の合併症を特徴とする高リスク患者を対象とした臨床試験において、アスピリンを単剤又はクロピドグレルと併用で投与された患者では、プラセボ群（2.04%/年）と比較してアピキサバン群（5.13%/年）で ISTH（国際血栓止血学会）基準の大出血のリスクが有意に上昇した。</p>	<p><u>出血のリスク：</u> 他の抗凝固薬と同様、本剤を服用中は出血の徴候を注意深く観察すること。出血リスクが増大している患者には慎重に使用することが望ましい。重度の出血が認められたときは、本剤の投与を中止すること（4.8 項及び 4.9 項参照）。</p> <p>本剤の投与中、曝露量の日常的なモニタリングは必要ないが、過量投与や緊急手術等、本剤の曝露量の情報が臨床上的判断に役立つ場合には、抗 Xa 因子活性の定量分析が役立つ場合がある（5.1 項参照）。</p> <p><u>止血に影響を及ぼす他の薬剤との相互作用</u> 出血リスクが増大するため、他の抗凝固薬との併用は禁忌である（4.3 項参照）。</p> <p>本剤と抗血小板薬との併用投与により、出血リスクが増大する（4.5 項参照）。</p> <p>アスピリン等、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること。</p> <p>術後、他の血小板凝集抑制薬と本剤との併用は推奨しない（4.5 項参照）。</p> <p>心房細動患者及び単剤又は 2 剤抗血小板療法が適切と考えられる症状を有する患者に対しては、抗血小板薬と本剤の併用を開始する前にベネフィットとリスクを慎重に判断すること。</p> <p>心房細動患者を対象とした臨床試験では、アピキサバンとアスピリンの併用により出血リスクは 1.8%/年から 3.4%/年に増大し、ワルファリンとアスピリンの併用では 2.7%/年から 4.6%/年に増大することが示された。この試験では、抗血小板薬の 2 剤併用は制限されていた（2.1%）。</p> <p>急性冠動脈症候群発症後で、心臓関連及び非心臓関連の複数の合併症を特徴とする高リスク患者を対象とした臨床試験において、アスピリンを単剤又はクロピドグレルと併用で投与された患者では、プラセボ群（2.04%/年）と比較してアピキサバン群（5.13%/年）で ISTH（国際血栓止血学会）基準の大出血のリスクが有意に上昇した。</p>
<u>急性虚血性脳卒中に対する血栓溶解薬の使用</u>	<u>急性虚血性脳卒中に対する血栓溶解薬の使用</u>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>アピキサバンを投与された患者において、急性虚血性脳卒中に対する血栓溶解薬の使用経験はほとんどない。</p> <p><u>人工心臓弁置換患者</u> 人工心臓弁置換患者（心房細動の有無を問わない）における本剤の安全性及び有効性を評価する試験は行われていない。したがって、本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>手術及び侵襲的手技</u> 出血に関して中～高リスクの待機的手術又は侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけて本剤を投与すること。これには、臨床的に問題となる出血の可能性が除外できない介入や出血リスクが許容できない介入が含まれる。</p> <p>出血に関して低リスクの待機的手術又は侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけて本剤を投与すること。これには、出血の量がわずかで部位が重要でないか、容易にコントロールできると考えられる介入が含まれる。</p> <p>緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。</p> <p>侵襲的手技又は外科的処置後は、患者の臨床的症状に問題がなく、十分な止血がされていることを確認してから、できる限り速やかに本剤の投与を再開すること（心臓除細動については 4.2 項参照）。</p> <p><u>一時的な投与中止</u> 活動性出血、待機的手術又は侵襲的手技による抗凝固薬（本剤を含む）投与の一時的な中止は、血栓症のリスクを増大させる。投与に空白期間が生じることは避け、何らかの理由で本剤による抗凝固療法を一時的に中止せざるを得ないときは、できる限り速やかに投与を再開すること。</p> <p><u>脊髄／硬膜外麻酔又は穿刺</u> 脊髄幹麻酔（脊髄／硬膜外麻酔）又は脊髄／硬膜外穿刺を施行する場合、血栓塞栓性合併症の予防のために抗血栓薬を投与した患者では硬膜外又は脊髄血腫を発症するリスクがあり、長期や永続的な麻痺につながる可能性がある。これらの事象のリスクは、術後の硬膜外留置カテーテルの使用や止血に影響を及ぼす薬剤の併用により増大する可能性がある。硬膜</p>	<p>アピキサバンを投与された患者において、急性虚血性脳卒中に対する血栓溶解薬の使用経験はほとんどない。</p> <p><u>人工心臓弁置換患者</u> 人工心臓弁置換患者（心房細動の有無を問わない）における本剤の安全性及び有効性を評価する試験は行われていない。したがって、本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>手術及び侵襲的手技</u> 出血に関して中～高リスクの待機的手術又は侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけて本剤を投与すること。これには、臨床的に問題となる出血の可能性が除外できない介入や出血リスクが許容できない介入が含まれる。</p> <p>出血に関して低リスクの待機的手術又は侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけて本剤を投与すること。これには、出血の量がわずかで部位が重要でないか、容易にコントロールできると考えられる介入が含まれる。</p> <p>緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。</p> <p>侵襲的手技又は外科的処置後は、患者の臨床的症状に問題がなく、十分な止血がされていることを確認してから、できる限り速やかに本剤の投与を再開すること（心臓除細動については 4.2 項参照）。</p> <p><u>一時的な投与中止</u> 活動性出血、待機的手術又は侵襲の手技による抗凝固薬（本剤を含む）投与の一時的な中止は、血栓症のリスクを増大させる。投与に空白期間が生じることは避け、何らかの理由で本剤による抗凝固療法を一時的に中止せざるを得ないときは、できる限り速やかに投与を再開すること。</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>外又はくも膜下腔内留置カテーテルは、本剤投与の少なくとも5時間前には抜去する。硬膜外又は脊髄穿刺による外傷や反復留置でもリスクは増大することがある。神経学的障害の徴候及び症状（下肢のしびれ感や脱力、腸管機能不全や膀胱機能障害等）を頻回にモニタリングすること。神経学的障害が認められるときは、直ちに診断、治療する必要がある。血栓予防に抗凝固薬が投与されている患者又は投与が予定されている患者に脊髄幹処置を行う場合は、事前に治療のベネフィットとリスクを考慮すること。</p> <p>くも膜下腔内又は硬膜外留置カテーテルを留置した患者に対するアピキサバンの臨床使用経験はない。カテーテル留置を要する場合、アピキサバンの全般的な薬物動態特性を踏まえて、本剤の前回投与とカテーテル抜去までの時間を20～30時間（半減期の2倍）とすべきであり、少なくともカテーテル抜去前の1回は投与を中止すること。本剤の次回投与はカテーテル抜去から5時間以上経ってから行う。あらゆる新規抗凝固薬と同様に、脊髄幹ブロックの臨床経験は限られているため、脊髄幹ブロック下で本剤を使用するときは最大限に注意することが望ましい。</p> <p><u>血行動態的に不安定な PE 患者又は血栓溶解若しくは肺塞栓除去術を要する患者</u> 肺塞栓症で血行動態が不安定、又は血栓溶解又は肺塞栓除去術が必要なる患者におけるアピキサバンの安全性及び有効性は確立していないため、これらの患者に未分画ヘパリンの代替として本剤を使用することは推奨されない。</p> <p><u>活動性癌患者</u> 活動性癌患者の DVT の治療、PE の治療及び DVT 及び PE の再発抑制（VTEt）に対するアピキサバンの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><u>腎機能障害患者</u> 臨床データは限られるが、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 15～29 mL/min）ではアピキサバンの血漿中濃度が高くなり、出血リスクの増大につながる可能性があることが示されている。待機的人工股関節又は膝関節置換術における VTE の発症抑制（VTEp）、DVT の治療、PE の治療、及び DVT 及び PE の再発抑制（VTEt）を目的とする場合、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 15～29 mL/min）に対する本剤の使用は慎重に行うこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。</p> <p>NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症</p>	<p><u>血行動態的に不安定な PE 患者又は血栓溶解若しくは肺塞栓除去術を要する患者</u> 肺塞栓症で血行動態が不安定、又は血栓溶解又は肺塞栓除去術が必要なる患者におけるアピキサバンの安全性及び有効性は確立していないため、これらの患者に未分画ヘパリンの代替として本剤を使用することは推奨されない。</p> <p><u>活動性癌患者</u> 活動性癌患者の DVT の治療、PE の治療及び DVT 及び PE の再発抑制（VTEt）に対するアピキサバンの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><u>腎機能障害患者</u> 臨床データは限られるが、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 15～29 mL/min）ではアピキサバンの血漿中濃度が高くなり、出血リスクの増大につながる可能性があることが示されている。DVT の治療、PE の治療、及び DVT 及び PE の再発抑制（VTEt）を目的とする場合、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 15～29 mL/min）に対する本剤の使用は慎重に行うこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。</p> <p>NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>抑制を目的として本剤を用いる場合、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 15～29 mL/min）、及び血清クレアチニンが 1.5 mg/dL（133 μM）以上で年齢 80 歳以上又は体重 60 kg 以下の患者に対しては、低用量（2.5 mg を 1 日 2 回）を投与すること（4.2 項参照）。</p>	<p>抑制を目的として本剤を用いる場合、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 15～29 mL/min）、及び血清クレアチニンが 1.5 mg/dL（133 μM）以上で年齢 80 歳以上又は体重 60 kg 以下の患者に対しては、低用量（2.5 mg を 1 日 2 回）を投与すること（4.2 項参照）。</p>
<p>クレアチンクリアランスが 15 mL/min 未満である患者及び透析患者に対する臨床使用経験はないため、本剤の投与は推奨されない（4.2 項及び 5.2 項参照）。</p>	<p>クレアチンクリアランスが 15 mL/min 未満である患者及び透析患者に対する臨床使用経験はないため、本剤の投与は推奨されない（4.2 項及び 5.2 項参照）。</p>
<p>高齢患者 高齢患者では出血リスクが増大するおそれがある（5.2 項参照）。 また、出血リスクが増大する可能性があるため、高齢患者に対する本剤とアスピリンとの併用は慎重に行うこと。</p>	<p>高齢患者 高齢患者では出血リスクが増大するおそれがある（5.2 項参照）。 また、出血リスクが増大する可能性があるため、高齢患者に対する本剤とアスピリンとの併用は慎重に行うこと。</p>
<p>体重 低体重（60 kg 未満）の患者では、出血リスクが増大するおそれがある（5.2 項参照）。</p>	<p>体重 低体重（60 kg 未満）の患者では、出血リスクが増大するおそれがある（5.2 項参照）。</p>
<p>肝障害患者 凝血異常及び臨床的に重大な出血リスクを有する肝障害患者に対する本剤の投与は禁忌である（4.3 項参照）。</p>	<p>肝障害患者 凝血異常及び臨床的に重大な出血リスクを有する肝障害患者に対する本剤の投与は禁忌である（4.3 項参照）。</p>
<p>重度の肝障害患者に対しては、本剤の投与は推奨されない（5.2 項参照）。</p>	<p>重度の肝障害患者に対しては、本剤の投与は推奨されない（5.2 項参照）。</p>
<p>軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）に対しては慎重に投与すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。</p>	<p>軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）に対しては慎重に投与すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。</p>
<p>臨床試験では、肝酵素増加（ALT/AST が基準値上限の 2 倍超）が認められる患者又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者は除外された。そのため、この患者集団に対しては本剤を慎重に投与すること（5.2 項参照）。本剤の投与を開始する前に肝機能検査を実施すること。</p>	<p>臨床試験では、肝酵素増加（ALT/AST が基準値上限の 2 倍超）が認められる患者又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者は除外された。そのため、この患者集団に対しては本剤を慎重に投与すること（5.2 項参照）。本剤の投与を開始する前に肝機能検査を実施すること。</p>
<p>チトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 及び P-糖蛋白 (P-gp) の阻害薬との相互作用 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール等）や HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル等）等、CYP3A4 と P-gp の両者を強力に阻害する薬剤を全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これ</p>	<p>チトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 及び P-糖蛋白 (P-gp) の阻害薬との相互作用 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール等）や HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル等）等、CYP3A4 と P-gp の両者を強力に阻害する薬剤を全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これ</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>らの薬剤により、アピキサバンの曝露量が2倍（4.5項参照）、あるいはアピキサバンの曝露量を増加させる因子（重度の腎機能障害等）が他にもある場合にはそれ以上に増加する可能性がある。</p>	<p>らの薬剤により、アピキサバンの曝露量が2倍（4.5項参照）、あるいはアピキサバンの曝露量を増加させる因子（重度の腎機能障害等）が他にもある場合にはそれ以上に増加する可能性がある。</p>
<p><u>CYP3A4 及び P-gp の誘導薬との相互作用</u></p>	<p><u>CYP3A4 及び P-gp の誘導薬との相互作用</u></p>
<p>CYP3A4 及び P-gp の両者を強力に誘導する薬剤 [リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）等] と本剤を併用すると、アピキサバンの曝露量が約 50%減少する可能性がある。心房細動患者を対象とした臨床試験では、CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導薬とアピキサバンの併用により、アピキサバン単剤投与と比較して有効性の低下と出血リスクの増大が認められた。</p>	<p>CYP3A4 及び P-gp の両者を強力に誘導する薬剤 [リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）等] と本剤を併用すると、アピキサバンの曝露量が約 50%減少する可能性がある。心房細動患者を対象とした臨床試験では、CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導薬とアピキサバンの併用により、アピキサバン単剤投与と比較して有効性の低下と出血リスクの増大が認められた。</p>
<p>CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導薬を全身投与されている患者に本剤を投与する際の推奨事項は以下のとおりである（4.5 項参照）。</p>	<p>CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導薬を全身投与されている患者に本剤を投与する際の推奨事項は以下のとおりである（4.5 項参照）。</p>
<p>－待機的人工股関節又は膝関節置換術を施行した患者における VTE の発症抑制、NVAf 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び DVT 及び PE の再発抑制を目的として用いる場合には慎重に投与すること。</p>	<p>－NVAf 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び DVT 及び PE の再発抑制を目的として用いる場合には慎重に投与すること。</p>
<p>－DVT の治療及び PE の治療を目的とする場合、効果が損なわれるおそれがあるため本剤は使用しないこと。</p>	<p>－DVT の治療及び PE の治療を目的とする場合、効果が損なわれるおそれがあるため本剤は使用しないこと。</p>
<p><u>股関節骨折手術</u></p>	<p><u>股関節骨折手術</u></p>
<p>股関節骨折手術を受ける患者を対象としてアピキサバンの有効性及び安全性を評価する臨床試験は行われていない。したがって、これらの患者に対しては本剤の投与は推奨されない。</p>	<p>股関節骨折手術を受ける患者を対象としてアピキサバンの有効性及び安全性を評価する臨床試験は行われていない。したがって、これらの患者に対しては本剤の投与は推奨されない。</p>
<p><u>臨床検査項目</u></p>	<p><u>臨床検査項目</u></p>
<p>本剤は、その作用機序から予想されるように、凝固能（PT、INR、aPTT 等）に影響を及ぼす。臨床用量を投与したときに凝固能検査に認められる変化は小さく、また、変動がきわめて大きい傾向がある（5.1 項参照）。</p>	<p>本剤は、その作用機序から予想されるように、凝固能（PT、INR、aPTT 等）に影響を及ぼす。臨床用量を投与したときに凝固能検査に認められる変化は小さく、また、変動がきわめて大きい傾向がある（5.1 項参照）。</p>
<p><u>添加剤に関する情報</u></p>	<p><u>添加剤に関する情報</u></p>
<p>本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のようなまれな遺伝性障害を有する患者には本剤を投与しないこと。</p>	<p>本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のようなまれな遺伝性障害を有する患者には本剤を投与しないこと。</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用</p> <p><u>CYP3A4 及び P-gp の阻害薬</u> CYP3A4 と P-gp の両者を強力に阻害するケトコナゾール (400 mg 1 日 1 回) と本剤を併用投与したところ、アピキサバンの平均 AUC は 2 倍に増加し、平均 C_{max} は 1.6 倍上昇した。</p> <p>アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等) や HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル等) 等、CYP3A4 と P-gp の両者を強力に阻害する薬剤を全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない (4.4 項参照)。</p> <p>CYP3A4 及び P-gp の両者を強力に阻害するとは考えられない有効成分 (ジルチアゼム、ナプロキセン、アミオダロン、ベラパミル、キニジン等) では、アピキサバンの血漿中濃度はそれほど大きく上昇しないと考えられる。例えば、CYP3A4 を中等度に阻害し、P-gp を弱く阻害するジルチアゼム (360 mg 1 日 1 回) と併用したとき、アピキサバンの平均 AUC は 1.4 倍増加、C_{max} は 1.3 倍上昇した。P-gp を阻害するが CYP3A4 は阻害しないナプロキセン (500 mg 単回投与) では、アピキサバンの平均 AUC 及び平均 C_{max} の上昇はそれぞれ 1.5 倍及び 1.6 倍であった。CYP3A4 又は P-gp の阻害がそれほど強力でない薬剤と本剤を併用する場合、用量調節は不要である。</p> <p><u>CYP3A4 及び P-gp の誘導薬</u> CYP3A4 と P-gp の両者を強力に誘導するリファンピシンと本剤を併用投与したところ、アピキサバンの平均 AUC 及び平均 C_{max} は、それぞれ約 54% 及び 42% 低下した。CYP3A4 と P-gp を強力に誘導する他の薬剤 [フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等] と本剤の併用でも、アピキサバンの血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤をこれらの薬剤と併用する場合に用量調節は不要であるが、CYP3A4 及び P-gp の両者を強力に誘導する薬剤を全身投与されている患者に対して、待機的人工股関節又は膝関節置換術における VTE の発症抑制、NVAf 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び DVT 及び PE の再発抑制を目的として用いる場合には慎重に投与すること。</p> <p>DVT の治療及び PE の治療を目的とする場合、CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導薬を全身投与されている患者では効果が損なわれるおそれがあるため本</p>	<p>4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用</p> <p><u>CYP3A4 及び P-gp の阻害薬</u> CYP3A4 と P-gp の両者を強力に阻害するケトコナゾール (400 mg 1 日 1 回) と本剤を併用投与したところ、アピキサバンの平均 AUC は 2 倍に増加し、平均 C_{max} は 1.6 倍上昇した。</p> <p>アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等) や HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル等) 等、CYP3A4 と P-gp の両者を強力に阻害する薬剤を全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない (4.4 項参照)。</p> <p>CYP3A4 及び P-gp の両者を強力に阻害するとは考えられない有効成分 (ジルチアゼム、ナプロキセン、アミオダロン、ベラパミル、キニジン等) では、アピキサバンの血漿中濃度はそれほど大きく上昇しないと考えられる。例えば、CYP3A4 を中等度に阻害し、P-gp を弱く阻害するジルチアゼム (360 mg 1 日 1 回) と併用したとき、アピキサバンの平均 AUC は 1.4 倍増加、C_{max} は 1.3 倍上昇した。P-gp を阻害するが CYP3A4 は阻害しないナプロキセン (500 mg 単回投与) では、アピキサバンの平均 AUC 及び平均 C_{max} の上昇はそれぞれ 1.5 倍及び 1.6 倍であった。CYP3A4 又は P-gp の阻害がそれほど強力でない薬剤と本剤を併用する場合、用量調節は不要である。</p> <p><u>CYP3A4 及び P-gp の誘導薬</u> CYP3A4 と P-gp の両者を強力に誘導するリファンピシンと本剤を併用投与したところ、アピキサバンの平均 AUC 及び平均 C_{max} は、それぞれ約 54% 及び 42% 低下した。CYP3A4 と P-gp を強力に誘導する他の薬剤 [フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等] と本剤の併用でも、アピキサバンの血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤をこれらの薬剤と併用する場合に用量調節は不要であるが、CYP3A4 及び P-gp の両者を強力に誘導する薬剤を全身投与されている患者に対して、NVAf 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び DVT 及び PE の再発抑制を目的として用いる場合には慎重に投与すること。</p> <p>DVT の治療及び PE の治療を目的とする場合、CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導薬を全身投与されている患者では効果が損なわれるおそれがあるため本</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>剤の使用は推奨されない (4.4 項参照)。</p> <p><u>抗凝固薬、血小板凝集抑制薬及び NSAID</u> 出血リスクが増大するため、他の抗凝固薬との併用は禁忌である (4.3 項参照)。</p> <p>エノキサパリン (40 mg 単回投与) とアピキサバン (5 mg 単回投与) を併用投与したとき、抗第 Xa 因子活性の相加的な増加が認められた。</p> <p>アスピリン 325 mg 1 日 1 回をアピキサバンと併用投与したとき、薬物動態的及び薬力学的相互作用は認められなかった。</p> <p>第 1 相試験において、クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回)、クロピドグレル 75 mg + アスピリン 162 mg 1 日 1 回、又はプラスグレル (初回量 60 mg、以降 10 mg 1 日 1 回) とアピキサバンを併用投与したとき、アピキサバンとの併用なしでこれらの抗血小板薬を投与したときと比較してテンプレート出血時間の問題となる延長及び血小板凝集阻害の増強は認められなかった。凝固能 (PT、INR、aPTT 等) の亢進はアピキサバン単剤による作用と一致した。</p> <p>P-gp の阻害薬であるナプロキセン (500 mg) により、アピキサバンの平均 AUC 及び平均 C_{max} はそれぞれ 1.5 倍及び 1.6 倍上昇した。それに伴ってアピキサバンの凝固能の亢進が認められた。ナプロキセンがアラキドン酸による血小板凝集に及ぼす影響に変化は認められず、アピキサバンとナプロキセンの併用投与後に出血時間の臨床問題となる延長は認められなかった。</p> <p>ただし、抗血小板薬とアピキサバンを併用投与したときに、一部の患者では薬力学的効果が増強される可能性がある。NSAID (アスピリンを含む) は一般に出血リスクを増大させるため、これらの薬剤と本剤を併用する場合は慎重に投与すること。急性肝動脈症候群患者を対象とした臨床試験において、アピキサバン、アスピリン及びクロピドグレルの 3 剤併用で出血リスクが著しく高まることが報告されている (4.4 項参照)。</p> <p>血栓溶解薬、GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬、チエノピリジン (クロピドグレル等)、ジピリダモール、デキストラン及びスルフィンピラゾン等、重篤な出血を伴う薬剤と本剤の併用は推奨されない。</p>	<p>剤の使用は推奨されない (4.4 項参照)。</p> <p><u>抗凝固薬、血小板凝集抑制薬及び NSAID</u> 出血リスクが増大するため、他の抗凝固薬との併用は禁忌である (4.3 項参照)。</p> <p>エノキサパリン (40 mg 単回投与) とアピキサバン (5 mg 単回投与) を併用投与したとき、抗第 Xa 因子活性の相加的な増加が認められた。</p> <p>アスピリン 325 mg 1 日 1 回をアピキサバンと併用投与したとき、薬物動態的及び薬力学的相互作用は認められなかった。</p> <p>第 1 相試験において、クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回)、クロピドグレル 75 mg + アスピリン 162 mg 1 日 1 回、又はプラスグレル (初回量 60 mg、以降 10 mg 1 日 1 回) とアピキサバンを併用投与したとき、アピキサバンとの併用なしでこれらの抗血小板薬を投与したときと比較してテンプレート出血時間の問題となる延長及び血小板凝集阻害の増強は認められなかった。凝固能 (PT、INR、aPTT 等) の亢進はアピキサバン単剤による作用と一致した。</p> <p>P-gp の阻害薬であるナプロキセン (500 mg) により、アピキサバンの平均 AUC 及び平均 C_{max} はそれぞれ 1.5 倍及び 1.6 倍上昇した。それに伴ってアピキサバンの凝固能の亢進が認められた。ナプロキセンがアラキドン酸による血小板凝集に及ぼす影響に変化は認められず、アピキサバンとナプロキセンの併用投与後に出血時間の臨床問題となる延長は認められなかった。</p> <p>ただし、抗血小板薬とアピキサバンを併用投与したときに、一部の患者では薬力学的効果が増強される可能性がある。NSAID (アスピリンを含む) は一般に出血リスクを増大させるため、これらの薬剤と本剤を併用する場合は慎重に投与すること。急性肝動脈症候群患者を対象とした臨床試験において、アピキサバン、アスピリン及びクロピドグレルの 3 剤併用で出血リスクが著しく高まることが報告されている (4.4 項参照)。</p> <p>血栓溶解薬、GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬、チエノピリジン (クロピドグレル等)、ジピリダモール、デキストラン及びスルフィンピラゾン等、重篤な出血を伴う薬剤と本剤の併用は推奨されない。</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p><u>その他の併用薬</u> 本剤とアテノロール又はファモチジンと併用したとき、薬物動態及び薬力学的効果に臨床上問題となる相互作用は認められなかった。アピキサバン 10 mg とアテノロール 100 mg を併用投与したとき、アピキサバンの薬物動態に臨床上問題となる影響はみられなかった。この2剤を併用したとき、アピキサバンの平均 AUC 及び C_{max} は、単剤投与したときと比較して 15%及び 18%低かった。アピキサバン 10 mg とファモチジン 40 mg を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。</p> <p><u>アピキサバンが他の薬剤に及ぼす影響</u> アピキサバンの in vitro 試験では、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の活性に対する阻害作用はみられず (IC₅₀ > 45 µM)、患者における最高血漿中濃度を大きく上回る濃度で CYP2C19 活性に弱い阻害作用 (IC₅₀ > 20 µM) が認められた。アピキサバンは 20 µM までの濃度で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 を誘導しなかった。したがって、これらの酵素によって代謝される併用薬の代謝クリアランスが本剤の投与で変化することはないと考えられる。アピキサバンは P-gp を著しく阻害しない。</p> <p>健康被験者を対象とした試験では、以下に示すとおり、アピキサバンによりジゴキシン、ナプロキセン及びアテノロールの薬物動態に有意な変化は認められなかった。</p> <p>ジゴキシン:アピキサバン (20 mg 1日1回) と P-gp の基質であるジゴキシン (0.25 mg 1日1回) を併用投与したとき、ジゴキシンの AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。したがって、アピキサバンは P-gp による基質輸送を阻害しない。</p> <p>ナプロキセン:アピキサバン (10 mg) と広く用いられている NSAID のナプロキセン (500 mg) を単回併用投与したとき、ナプロキセンの AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。</p> <p>アテノロール:アピキサバン (10 mg) と一般的な β 遮断薬であるアテノロール (100 mg) を単回併用投与したとき、アテノロールの薬物動態に変化はみられなかった。</p> <p><u>活性炭</u> 活性炭の投与によりアピキサバンの曝露量は減少する (4.9 項参照)。</p>	<p><u>その他の併用薬</u> 本剤とアテノロール又はファモチジンと併用したとき、薬物動態及び薬力学的効果に臨床上問題となる相互作用は認められなかった。アピキサバン 10 mg とアテノロール 100 mg を併用投与したとき、アピキサバンの薬物動態に臨床上問題となる影響はみられなかった。この2剤を併用したとき、アピキサバンの平均 AUC 及び C_{max} は、単剤投与したときと比較して 15%及び 18%低かった。アピキサバン 10 mg とファモチジン 40 mg を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。</p> <p><u>アピキサバンが他の薬剤に及ぼす影響</u> アピキサバンの in vitro 試験では、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の活性に対する阻害作用はみられず (IC₅₀ > 45 µM)、患者における最高血漿中濃度を大きく上回る濃度で CYP2C19 活性に弱い阻害作用 (IC₅₀ > 20 µM) が認められた。アピキサバンは 20 µM までの濃度で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 を誘導しなかった。したがって、これらの酵素によって代謝される併用薬の代謝クリアランスが本剤の投与で変化することはないと考えられる。アピキサバンは P-gp を著しく阻害しない。</p> <p>健康被験者を対象とした試験では、以下に示すとおり、アピキサバンによりジゴキシン、ナプロキセン及びアテノロールの薬物動態に有意な変化は認められなかった。</p> <p>ジゴキシン:アピキサバン (20 mg 1日1回) と P-gp の基質であるジゴキシン (0.25 mg 1日1回) を併用投与したとき、ジゴキシンの AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。したがって、アピキサバンは P-gp による基質輸送を阻害しない。</p> <p>ナプロキセン:アピキサバン (10 mg) と広く用いられている NSAID のナプロキセン (500 mg) を単回併用投与したとき、ナプロキセンの AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。</p> <p>アテノロール:アピキサバン (10 mg) と一般的な β 遮断薬であるアテノロール (100 mg) を単回併用投与したとき、アテノロールの薬物動態に変化はみられなかった。</p> <p><u>活性炭</u> 活性炭の投与によりアピキサバンの曝露量は減少する (4.9 項参照)。</p>

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
<p>4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦</p> <p><u>妊婦</u> アピキサバンを妊婦に使用したデータはない。動物を用いた試験では、生殖毒性に関して直接・間接の有害作用は示されていない。妊娠中の本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>授乳婦</u> アピキサバン又はその代謝物が乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。動物試験のデータではアピキサバンの乳汁中への移行が示されている。ラットでは、高い乳汁/母体血漿比 (C_{max} で約 8、AUC で約 30) が認められており、乳汁への能動輸送によるものと思われる。新生児及び乳児へのリスクは除外できない。</p> <p>授乳を中止するか、本剤投与を中止又は中断するかを判断すること。</p> <p><u>受胎能</u> 動物にアピキサバンを投与した試験では、受胎能への影響は認められていない (5.3 項参照)。</p>	<p>4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦</p> <p><u>妊婦</u> アピキサバンを妊婦に使用したデータはない。動物を用いた試験では、生殖毒性に関して直接・間接の有害作用は示されていない。妊娠中の本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>授乳婦</u> アピキサバン又はその代謝物が乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。動物試験のデータではアピキサバンの乳汁中への移行が示されている。ラットでは、高い乳汁/母体血漿比 (C_{max} で約 8、AUC で約 30) が認められており、乳汁への能動輸送によるものと思われる。新生児及び乳児へのリスクは除外できない。</p> <p>授乳を中止するか、本剤投与を中止又は中断するかを判断すること。</p> <p><u>受胎能</u> 動物にアピキサバンを投与した試験では、受胎能への影響は認められていない (5.3 項参照)。</p>
<p>4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響</p> <p>本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響はほとんど又はまったくない。</p>	<p>4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響</p> <p>本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響はほとんど又はまったくない。</p>
<p>4.8 副作用</p> <p><u>安全性プロファイルの概要</u> アピキサバンの安全性は、21,000 例以上を対象とした 7 件の第 3 相臨床試験において検討された。VTEp 試験で 5,000 例以上、NVAf 試験で 11,000 例以上、VTE の治療 (VTEt) に関する試験では 4,000 例以上で、総曝露期間は平均でそれぞれ 20 日、1.7 年及び 221 日であった (5.1 項参照)。</p> <p>多く認められた副作用は、出血、挫傷、鼻出血及び血腫であった (有害事象プロファイル及び適応症別の発現頻度については Table 2 参照)。</p> <p>VTEp 試験全体で、アピキサバン 2.5 mg 1 日 2 回を投与された患者の 11% に副作用が認められた。アピキサバンとエノキサパリンを比較した試験において、アピキサバン投与による出血に関連する副作用の発現率は全体で 10% であった。</p> <p>NVAf 試験全体で、アピキサバン投与による出血に関連する副作用の発現率は、アピキサバンとワルファ</p>	<p>4.8 副作用</p> <p><u>安全性プロファイルの概要</u> アピキサバンの安全性は、4 件の第 3 相臨床試験において検討された。5,000 例以上、NVAf 試験で 11,000 例以上、VTE の治療 (VTEt) に関する試験では 4,000 例以上で、総曝露期間は平均でそれぞれ 1.7 年及び 221 日であった (5.1 項参照)。</p> <p>多く認められた副作用は、出血、挫傷、鼻出血及び血腫であった (有害事象プロファイル及び適応症別の発現頻度については Table 2 参照)。</p> <p>NVAf 試験全体で、アピキサバン投与による出血に関連する副作用の発現率は、アピキサバンとワルファ</p>

アピキサバン VTE
1.6.3 欧州製品特性概要

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠				Eliquis 5 mg フィルムコート錠		
<p>リンを比較した試験で 24.3%、アピキサバンとアスピリンを比較した試験で 9.6%であった。アピキサバンとワルファリンを比較した試験において、アピキサバン投与による ISTH 基準の胃腸管大出血（上部消化管出血、下部消化管出血及び直腸出血を含む）の発現率は 0.76%/年であった。アピキサバン投与による ISTH 基準の眼内大出血は 0.18%/年であった。</p> <p>VTEt 試験では、アピキサバン投与による出血に関連する副作用の発現率は、アピキサバンとエノキサパリン/ワルファリンを比較した試験で 15.6%、アピキサバンとプラセボを比較した試験で 13.3%であった（5.1 項参照）。</p> <p>副作用一覧</p> <p>Table 2 に VTEp、NVAF 及び VTEt における副作用を器官別大分類、発現頻度別に示す。発現頻度は、非常に多い（1/10 以上）；多い（1/100 以上 1/10 未満）；多くない（1/1000 以上 1/100 未満）；まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）；非常にまれ（1/10000 未満；不明（入手可能なデータから推定不能）に分類した。</p>				<p>リンを比較した試験で 24.3%、アピキサバンとアスピリンを比較した試験で 9.6%であった。アピキサバンとワルファリンを比較した試験において、アピキサバン投与による ISTH 基準の胃腸管大出血（上部消化管出血、下部消化管出血及び直腸出血を含む）の発現率は 0.76%/年であった。アピキサバン投与による ISTH 基準の眼内大出血は 0.18%/年であった。</p> <p>VTEt 試験では、アピキサバン投与による出血に関連する副作用の発現率は、アピキサバンとエノキサパリン/ワルファリンを比較した試験で 15.6%、アピキサバンとプラセボを比較した試験で 13.3%であった（5.1 項参照）。</p> <p>副作用一覧</p> <p>Table 2 に NVAF 及び VTEt における副作用を器官別大分類、発現頻度別に示す。発現頻度は、非常に多い（1/10 以上）；多い（1/100 以上 1/10 未満）；多くない（1/1000 以上 1/100 未満）；まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）；非常にまれ（1/10000 未満；不明（入手可能なデータから推定不能）に分類した。</p>		
Table 2				Table 2		
器官別大分類	待機的人工股関節又は膝関節置換術を施行した成人患者における VTE の発症抑制 (VTEp)	リスク因子を 1 つ以上有する成人 NVAF 患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制 (NVAF)	DVT の治療、PE の治療及び DVT 及び PE の再発抑制 (VTEt)	器官別大分類	リスク因子を 1 つ以上有する成人 NVAF 患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制 (NVAF)	DVT の治療、PE の治療及び DVT 及び PE の再発抑制 (VTEt)
血液およびリン系障害				免疫系障害		
貧血	多い	-	-	過敏症、アレルギー性浮腫及びアナフィラキシー	多くない	-
血小板減少症	多くない	-	-	神経系障害		
免疫系障害				脳出血	多くない	まれ
過敏症、アレルギー性浮腫及びアナフィラキシー	まれ	多くない	-	眼障害		
神経系障害				眼出血（結膜出血を含む）	多い	多くない
脳出血	-	多くない	まれ	血管障害		
眼障害				出血、血腫	多い	多い
眼出血（結膜出血を含む）	まれ	多い	多くない	腹腔内出血	多くない	-
血管障害				呼吸器、胸郭および縦隔障害		
出血、血腫	多い	多い	多い	鼻出血	多い	多い
低血圧（処置による低血圧を含む）	多くない	-	-	喀血	多くない	多くない
腹腔内出血	-	多くない	-	気道出血	まれ	まれ
				胃腸障害		
				胃腸出血	多い	多い
				痔出血、口腔内出血	多くない	-
				血便排泄	多くない	多くない
				直腸出血、歯肉出血	多い	多い

アピキサバン VTE
1.6.3 欧州製品特性概要

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠				Eliquis 5 mg フィルムコート錠		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				後腹膜出血	まれ	-
鼻出血	多くない	多い	多い	皮膚および皮下組織障害		
喀血	まれ	多くない	多くない	皮疹	多くない	-
気道出血	-	まれ	まれ	腎および尿路障害		
胃腸障害				血尿	多い	多い
悪心	多い	-	-	生殖系および乳房障害		
胃腸出血	多くない	多い	多い	異常腫出血、尿生殖器出血	多くない	多くない
痔出血、口腔内出血	-	多くない	-	一般・全身障害および投与部位の状態		
血便排泄	多くない	多くない	多くない	適用部位出血	多くない	-
直腸出血、歯肉出血	まれ	多い	多い	臨床検査		
後腹膜出血	-	まれ	-	便潜血陽性	多くない	多くない
肝胆道系障害				傷害、中毒および処置合併症		
トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加	多くない	-	-	挫傷	多い	多い
皮膚および皮下組織障害				外傷性出血、処置後出血、切開部位出血		
皮疹	-	多くない	-			
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉内出血	まれ	-	-			
腎および尿路障害						
血尿	多くない	多い	多い			
生殖系および乳房障害						
異常腫出血、尿生殖器出血	-	多くない	多くない			
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位出血	-	多くない	-			
臨床検査						
便潜血陽性	-	多くない	多くない			
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	多い	多い	多い			
処置後出血(処置後血腫、創傷出血、血管穿刺部位血腫及びカテーテル留置部位出血を含む)、創部分泌、切開部位出血(切開部位血腫を含む)、術中出血	多くない	-	-			

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠				Eliquis 5 mg フィルムコート錠			
外傷性出血、処 置後出血、切開 部位出血	-	多くない	多くない				
<p>本剤の投与により、組織や臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがあり、出血後貧血につながる場合がある。徴候、症状及び重症度は、出血の部位と程度又は範囲によって異なる（4.4 項及び 5.1 項参照）。</p> <p><u>副作用が疑われるものについての報告</u> 本剤の市販後、副作用が疑われるものについて報告することが重要である。この報告により、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われる場合には付録 5 に記載した各国の報告制度を通じて報告することが求められる。</p>				<p>本剤の投与により、組織や臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがあり、出血後貧血につながる場合がある。徴候、症状及び重症度は、出血の部位と程度又は範囲によって異なる（4.4 項及び 5.1 項参照）。</p> <p><u>副作用が疑われるものについての報告</u> 本剤の市販後、副作用が疑われるものについて報告することが重要である。この報告により、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われる場合には付録 5 に記載した各国の報告制度を通じて報告することが求められる。</p>			
<p>4.9 過量投与</p> <p>本剤には解毒薬はない。本剤を過量投与すると出血リスクが高まるおそれがある。出血性合併症が生じた場合は、本剤の投与を中止し、出血源を調べる。外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等、適切な処置の開始を考慮すること。</p> <p>比較対照臨床試験において、健康被験者に 50 mg/日までのアピキサバンを 3～7 日間（25 mg 1 日 2 回を 7 日間又は 50 mg 1 日 1 回を 3 日間）経口投与したところ、臨床上問題となる副作用は認められなかった。</p> <p>健康被験者に本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を投与したとき、アピキサバンの平均 AUC はそれぞれ 50%及び 27%低下し、C_{max} への影響はみられなかった。消失半減期は、活性炭非投与時の 13.4 時間から、それぞれ 5.3 時間及び 4.9 時間に短縮した。そのため、本剤の過量投与又は誤飲に対しては活性炭の投与が有用な場合がある。</p> <p>上記の処置で生命を脅かす出血が管理できない場合は、組換え第 VIIa 因子の投与も考慮する。ただし、現時点では本剤を投与された患者に対する組換え VIIa 因子の使用経験はない。出血の改善状況に応じて、組換え VIIa 因子の再投与、あるいは増量も考慮する。</p> <p>大量出血の場合は、現場の状況に応じて、血液凝固専門医への相談を考慮すること。</p> <p>末期腎疾患（ESRD）患者に本剤 5 mg を単回経口投</p>				<p>4.9 過量投与</p> <p>本剤には解毒薬はない。本剤を過量投与すると出血リスクが高まるおそれがある。出血性合併症が生じた場合は、本剤の投与を中止し、出血源を調べる。外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等、適切な処置の開始を考慮すること。</p> <p>比較対照臨床試験において、健康被験者に 50 mg/日までのアピキサバンを 3～7 日間（25 mg 1 日 2 回を 7 日間又は 50 mg 1 日 1 回を 3 日間）経口投与したところ、臨床上問題となる副作用は認められなかった。</p> <p>健康被験者に本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を投与したとき、アピキサバンの平均 AUC はそれぞれ 50%及び 27%低下し、C_{max} への影響はみられなかった。消失半減期は、活性炭非投与時の 13.4 時間から、それぞれ 5.3 時間及び 4.9 時間に短縮した。そのため、本剤の過量投与又は誤飲に対しては活性炭の投与が有用な場合がある。</p> <p>上記の処置で生命を脅かす出血が管理できない場合は、組換え第 VIIa 因子の投与も考慮する。ただし、現時点では本剤を投与された患者に対する組換え VIIa 因子の使用経験はない。出血の改善状況に応じて、組換え VIIa 因子の再投与、あるいは増量も考慮する。</p> <p>大量出血の場合は、現場の状況に応じて、血液凝固専門医への相談を考慮すること。</p> <p>末期腎疾患（ESRD）患者に本剤 5 mg を単回経口投</p>			

Eliquis 2.5 mg フィルムコート錠	Eliquis 5 mg フィルムコート錠
与したとき、血液透析によりアピキサバンの AUC は 14%低下した。したがって、本剤の過量投与に対する処置として、血液透析は有効とは考えられない。	与したとき、血液透析によりアピキサバンの AUC は 14%低下した。したがって、本剤の過量投与に対する処置として、血液透析は有効とは考えられない。

 **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

APIXABAN FILM-COATED TABLETS

CONFIDENTIAL

Approval Date: 

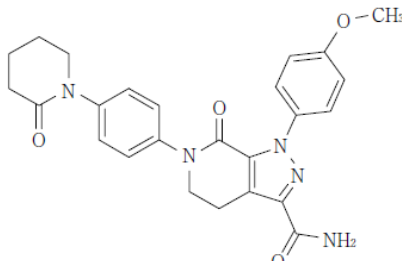
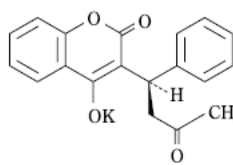
Replaces Document Dated: 

1.7 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、ワーファリン錠、リクシアナ錠、イグザレルト錠およびノボ・ヘパリン注の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを以下に示す。

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

Table 1.7-1: 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム
販売名	エリキュース®錠 2.5mg エリキュース®錠 5mg	ワーファリン錠 0.5mg ワーファリン錠 1mg ワーファリン錠 5mg
会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	エーザイ株式会社
承認年月日	2012年12月25日	ワーファリン錠 0.5mg : 2004年2月20日 ワーファリン錠 1mg : 1982年8月17日 ワーファリン錠 5mg : 1982年8月17日
再評価年月日	—	1980年8月14日
再審査年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体
剤形・含量	【剤形】 エリキュース®錠 2.5mg : 円形のフィルムコーティング錠 エリキュース®錠 5mg : 楕円形のフィルムコーティング錠 【含量】 エリキュース®錠 2.5mg : アピキサバンとして 2.5mg エリキュース®錠 5mg : アピキサバンとして 5mg	【剤形】 ワーファリン錠 0.5mg : 素錠 ワーファリン錠 1mg : 素錠 ワーファリン錠 5mg : 素錠 【含量】 ワーファリン錠 0.5mg : ワルファリンカリウムとして 0.5mg ワーファリン錠 1mg : ワルファリンカリウムとして 1mg ワーファリン錠 5mg : ワルファリンカリウムとして 5mg
効能・効果	1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
効能・効果に関連する使用上の注意	<静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制> 1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者	—

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム
	<p>における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。</p> <p>2) 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。（「臨床成績」の項参照）</p>	
用法・用量	<p>1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 通常、成人にはアピキサバンとして1回5 mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5 mg 1日2回投与へ減量する。</p> <p>2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 通常、成人にはアピキサバンとして1回10 mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5 mgを1日2回経口投与する。</p>	<p>本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。</p> <p>初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。</p> <p>ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化する可能性があるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。</p> <p>抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。</p> <p>成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5 mg 1日1回である。</p> <p>小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。 12ヵ月未満：0.16 mg/kg/日 1歳以上15歳未満：0.04～0.10 mg/kg/日</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p><非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制> 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5 mg 1日2回経口投与する。（「臨床成績」の項参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・80歳以上（「高齢者への投与」の項参照） ・体重60 kg以下 ・血清クレアチニン1.5 mg/dL以上 <p><静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制></p> <p>(1) 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10 mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。</p> <p>(2) 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。 [国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。]</p>	<p>1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、治療域を逸脱しないように、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの検査値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的にINR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。</p> <p>3. 成人における維持投与量は1日1回1～5 mg程度となることが多い。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム
警告	<p><全効能共通> 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。（「禁忌」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照） <静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制> 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。</p>	<p>本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと） <全効能共通> (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕 <非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制> (4) 腎不全（クレアチニンクリアランス (CLcr)15 mL/min 未満）の患者〔使用経験がない。〕 <静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制> 重度の腎障害（CLcr 30 mL/min 未満）の患者〔使用経験が少ない。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこと） 1. 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等） 〔本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕 2. 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等） 〔出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。〕 3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者 〔ビタミン K 依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。〕 4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 〔出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 7. 骨粗鬆症治療用ビタミン K₂（メナテトレン）製剤を投与中の患者</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム
		〔「相互作用」の項参照〕 8. イグラチモドを投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 出血のリスクが高い患者（先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者）〔出血の危険性が增大するおそれがある。〕 (2) 重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕 (3) 腎障害（非弁膜症性心房細動患者は CLcr 15～50 mL/min、静脈血栓塞栓症患者は CLcr 30～50 mL/min）のある患者〔出血の危険性が增大するおそれがある。〕 (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 低体重の患者〔低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミン K 欠乏時等 〔本剤の作用が増強されることがある。〕 (2) ビタミン K 摂取時等 〔本剤の作用が減弱されることがある。〕 (3) 悪性腫瘍の患者 〔悪性腫瘍の患者では、血液凝固能の亢進により血栓傾向となる一方で、腫瘍関連出血を生じることがある。また、全身状態や摂食状況の変化に伴う血液凝固能の変動を生じることがある。〕 (4) 産褥婦 〔出血しやすく、出血量が多くなることがある。〕 (5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者 〔甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、血液凝固能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。〕 (6) 新生児 〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 凝固能検査（プロトロンビン時間（PT）、国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等）は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。 (2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。 (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。（「相互作用」の項参照） (4) 抗血小板薬、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前	2. 重要な基本的注意 (1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。 (2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。 (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミン K 製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。 (4) ビタミン K 製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミン K 製剤を投与しないこと。 (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム
	<p>に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。</p> <p>抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。（「相互作用」、「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) ビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、PT-INR が非弁膜症性心房細動患者では 2.0 未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となつてから本剤の投与を開始すること。</p> <p>(6) 本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。</p> <p>(7) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤（ヘパリン等）の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。</p> <p>(9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。</p> <p>(10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法（本剤を含む）の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。</p> <p>(11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに 1 回量を服用し、その後通常どおり 1 日 2 回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に 2 回量を服用しないよう指導すること。</p>	<p>妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(6) 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。</p> <p>(7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p>
	<p>3.相互作用 本剤は、主に CYP3A4/5 によって代謝される。また、本剤は P-糖蛋白及</p>	<p>3.相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されている</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム																																								
	<p>び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となる。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="361 313 1136 1326"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回 10mg の場合は 5mg、1回 5mg の場合は 2.5mg）を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 及び/又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシム フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td> <td>本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。</td> <td>これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロビドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等</td> <td>抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、 「その他の注意」の項参照）</td> <td>本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回 10mg の場合は 5mg、1回 5mg の場合は 2.5mg）を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 及び/又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	リファンピシム フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロビドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、 「その他の注意」の項参照）	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	<p>わけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、血液凝固能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体の S 体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="1136 407 1915 716"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)</td> <td>本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤の投与を中止すること。</td> <td>ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。</td> </tr> <tr> <td>イグラチモド (ケアラム、コルベット)</td> <td>本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1136 805 1915 1326"> <thead> <tr> <th>薬効分類</th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">催眠鎮静剤</td> <td>バルピツール酸系及びチオバルピツール酸系薬剤 フェノバルビタール等</td> <td>本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td> </tr> <tr> <td>抱水クロラール トリクロホスナトリウム</td> <td>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">抗てんかん剤</td> <td>カルバマゼピン</td> <td rowspan="2">本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td rowspan="2">相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td> </tr> <tr> <td>ブリミドン</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。	イグラチモド (ケアラム、コルベット)	本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。	機序不明	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	催眠鎮静剤	バルピツール酸系及びチオバルピツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。	抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	ブリミドン
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																								
アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回 10mg の場合は 5mg、1回 5mg の場合は 2.5mg）を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。																																								
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 及び/又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。																																								
リファンピシム フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。																																								
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロビドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、 「その他の注意」の項参照）	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。																																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																								
骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。																																								
イグラチモド (ケアラム、コルベット)	本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。	機序不明																																								
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																							
催眠鎮静剤	バルピツール酸系及びチオバルピツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。																																							
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。																																							
抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。																																							
	ブリミドン																																									

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン		ワルファリンカリウム			
	抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム フォンダパリヌクスナトリウム ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ナプロキセン等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）		フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物	本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
				エトトイン	本剤の作用を増強することがある。また、エトトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。
				バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固因子(フィブリノゲン)の肝合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
				アセトアミノフェン セレコキシブ	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
				トラマドール塩酸塩 プロローム		機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム		
			メロキシカム ロルノキシカム	を阻害する。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
			アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシンファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
	メチルフェニデート塩酸塩		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム				
		不整脈用剤	パロキセチン塩酸塩水和物		機序不明	
			フルボキサミンマレイン酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
			モノアミン酸化酵素阻害剤		機序不明	
			アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。	
			プロパフェノン塩酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
			キニジン硫酸塩水和物		機序不明	
			コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。	
			シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
			高脂血症用剤	ベザフィブラート		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
				クリノフィブラート クロフィブラート		機序不明
				フェノフィブラート等		

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
		消化性潰瘍用剤	デキストラン硫酸エステルナトリウム		相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。
			オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			シメチジン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。
		鎮吐剤	アプレピタント	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を誘導する。
		ホルモン剤	副腎皮質ホルモン プレドニゾン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
			甲状腺製剤 レボチロキシンナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミンK 依存性血液凝固因子の異化を促進する。
			抗甲状腺製剤 チアマゾール等	本剤の作用を増強することがある。甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が亢進し見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。併用する場合には病態	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。相手薬剤投与で甲状

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン		ワルファリンカリウム	
				<p>の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p> <p>腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。</p>
			<p>グルカゴン 蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p> <p>機序不明</p>
			<p>ダナゾール</p>	<p>相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。</p>
			<p>男性ホルモン メチルテストステロン等</p>	<p>相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。</p>
			<p>特疾用剤 トリベノシド トリベノシド・リドカイン</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p> <p>機序不明</p>
			<p>ビタミン剤 ビタミンK及びビタミンK含有製剤</p>	<p>ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。</p>
			<p>抗血栓剤 血液凝固阻止剤 ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム</p>	<p>本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p> <p>相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。</p> <p>相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
			<p>低分子量ヘパリン ダルテパリンナ トリウム等 ヘパリノイド ダナパロイドナ トリウム</p> <p>Xa 阻害剤 フォンダパリヌ クスナトリウム エドキサバント シル酸塩水和 物 リバーロキサバ ン アピキサバン</p> <p>抗トロンビン剤 アルガトロバン 水和物 ダビガトランエ テキシラートメ タンスルホン酸 塩</p>	と。	<p>相手薬剤の血液凝固 因子（第 Xa 因子等） 阻害作用による。</p> <p>相手薬剤の血液凝固 因子（第 Xa 因子）阻 害作用による。</p> <p>相手薬剤の血液凝固 因子（トロンビン）阻 害作用による。</p>
		血小板凝集抑制作用を有する薬剤	<p>アスピリン</p>	<p>本剤の作用を増強する ことがあるので、併用 する場合には血液凝固 能の変動に十分注意し ながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤の血小板凝 集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副 作用である消化管出 血を助長することがあ る。 相手薬剤が本剤の血 漿蛋白からの遊離を 促進する。</p>
			<p>イコサペント酸エ チル オザグレルナトリ ウム クロピドグレル硫 酸塩 サルボグレラート 塩酸塩 シロスタゾール チクロピジン塩酸 塩</p>	<p>相互に出血傾向を増強 することがあるので、 併用する場合には観察 を十分に行い、相手薬 剤の用量を調節するな ど十分注意しながら投 与すること。</p>	<p>相手薬剤の血小板凝 集抑制作用による。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
		血栓溶解剤	ベラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等		
			ウロキナーゼ アルテプラナーゼ モンテプラナーゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
			乾燥濃縮人活性化プロテインC		相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）生成阻害作用による。
			トロンボモデュリンアルファ		相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。
			バトロキサピン		相手薬剤の血液凝固因子（フィブリノゲン）分解作用による。
		痛風治療剤	アロプリノール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			プロベネシド		相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。
			ベンズプロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
		酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
		糖尿病用剤	<p>スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロバミド トルブタミド等</p>	<p>本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。</p>
		抗リウマチ剤	<p>オーラノフィン</p>	<p>動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。</p>	<p>機序不明</p>
		抗腫瘍剤	<p>レフルノミド</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。</p>
		抗腫瘍剤	<p>アザチオプリン メルカプトプリン</p>	<p>本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。</p>	<p>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。</p>
		抗腫瘍剤	<p>タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 ゲフィチニブ エルロチニブ塩酸塩</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 INR 増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 機序不明</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
		その配合剤	フルタミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 機序不明
カペシタビン	フルオロウラシル テガフル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム等				
アレールギ用薬	イマチニブメシル酸塩	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。	ザフィルルカスト	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
	トラニラスト		相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
	オザグレル塩酸塩水和物		相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。		
抗生物質製剤	アミノグリコシド系	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	クロラムフェニコール系	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミン K 産生が抑制される。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	セフェム系		テトラサイクリン系	ペニシリン系	
	マクロライド系		エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン	機序不明	
	アジスロマイシン テリスロマイシン等				

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム				
		抗結核剤	リファンピシン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	
			アミノサリチル酸類 パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
			イソニアジド		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
		化学療法剤	キノロン系抗菌剤	ナリジクス酸	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
				オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等		機序不明
			サルファ剤及びその配合剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリムサラゾスルファピリジン等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。		
		抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	
			イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。また、ミコナゾールでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
		抗 H I V 薬	ネビラピン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP3A に影響する。
			サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンブレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			アタザナビル硫酸塩		機序不明
			リトナビル ロビナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
		抗 原 虫 剤	キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
			メトロニダゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		そ の 他 の 医 薬 品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
			納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
			インターフェロン ジスルフィラム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
			イブリフラボン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
		飲 食 物	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム			
		セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。	
		ビタミン K 含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁 上記以外のビタミン K 含有食品	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	
	<p>4. 副作用</p> <p>非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 3 相国際共同試験（日本人 335 例を含む総投薬症例数 18,140 例）において、9,088 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 9,088 例中 2,524 例（27.8%）であった。主な副作用は、鼻出血 456 例（5.0%）、血尿 234 例（2.6%）、挫傷 151 例（1.7%）、血腫 129 例（1.4%）、貧血 103 例（1.1%）であった。</p> <p>日本人 335 例中 160 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 45 例（28.1%）であった。主な副作用は、鼻出血 11 例（6.9%）、皮下出血 8 例（5.0%）、結膜出血 4 例（2.5%）、挫傷 3 例（1.9%）、皮下血腫 3 例（1.9%）、便潜血 3 例（1.9%）、血尿 3 例（1.9%）であった。</p> <p>非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 2 相試験（総症例 218 例）では、143 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 143 例中 34 例（23.8%）であった。主な副作用は、鼻出血 5 例（3.5%）、尿中血陽性 3 例（2.1%）であった。（承認時）</p> <p>静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第 3 相試験（総症例 80 例）では、40 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 13 例（32.5%）であった。主な副作用は、鼻出血 3 例（7.5%）であった。（効能追加承認時）</p>	<p>4. 副作用（頻度不明）</p>			
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血：頭蓋内出血（頻度不明[※]）、消化管出血（0.6%）、眼内出血（0.3%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺疾患（頻度不明[※]）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血 脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミン K 製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査（トロンボテスト等）を行うことが望ましい。</p> <p>2) 皮膚壊死 本剤投与開始による早期にプロテイン C 活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテイン C 活</p>			

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム																																																												
	<p>には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち海外においてのみ認められた副作用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。</p>	<p>性を確認することが望ましい。 3) 肝機能障害、黄疸 AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。</p>																																																												
	<p>(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="367 500 1127 1416"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症(皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛</td> <td>脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血(硬膜下血腫及び脊髄血腫等)</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td>眼出血</td> <td>眼充血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>血腫</td> <td>腹腔内出血</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td> <td>鼻出血</td> <td>喀血、咳嗽</td> <td>気道出血(肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性</td> <td>口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心</td> <td>直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>血尿、尿中血陽性</td> <td>尿中蛋白陽性</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>前立腺炎、膣出血、不規則月経</td> <td>不正出血、尿生殖器出血、月経過多</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒及び処置合併症</td> <td>挫傷</td> <td>処置後出血</td> <td>外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん</td> <td>斑状出血、出血性皮膚潰瘍</td> </tr> </tbody> </table>	種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}	免疫系障害			過敏症(皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等)	神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血(硬膜下血腫及び脊髄血腫等)	眼障害	眼出血	眼充血		血管障害		血腫	腹腔内出血	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血、咳嗽	気道出血(肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等)	胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍	肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加、肝機能異常		腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性		生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多	傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤	皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍	<p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1144 440 1906 613"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、下痢</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>抗甲状腺作用</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止すること。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等	消化器	悪心・嘔吐、下痢	皮膚	脱毛	その他	抗甲状腺作用
種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																																											
免疫系障害			過敏症(皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等)																																																											
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血(硬膜下血腫及び脊髄血腫等)																																																											
眼障害	眼出血	眼充血																																																												
血管障害		血腫	腹腔内出血																																																											
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血、咳嗽	気道出血(肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等)																																																											
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍																																																											
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加、肝機能異常																																																												
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性																																																												
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多																																																											
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤																																																											
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍																																																											
	頻度不明																																																													
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱																																																													
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等																																																													
消化器	悪心・嘔吐、下痢																																																													
皮膚	脱毛																																																													
その他	抗甲状腺作用																																																													

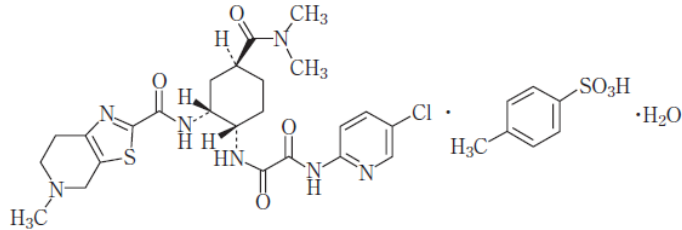
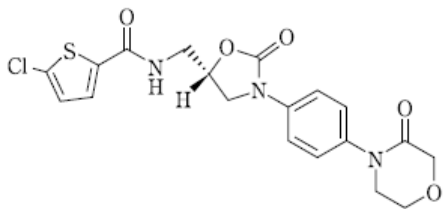
アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン		ワルファリンカリウム
	その他	初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中 CK (CPK) 増加、末梢性浮腫、動悸	適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫
	副作用発現頻度は、効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人患者の成績に基づき算出した。 注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち海外においてのみ認められた副作用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。		
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与する場合、特に 80 歳以上の患者に対しては、腎機能低下（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上）及び体重（60 kg 以下）に応じて本剤を減量すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）		5. 高齢者への投与 本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く（「薬物動態」の項参照）、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ラット及びウサギで胎児への移行が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕		6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。〕 (2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない〔使用経験がない。〕		7. 小児等への投与 新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	8. 過量投与 (1) 症状：本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。 (2) 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。〔外国人健康成人において、本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンの Cmax は変化しなかったが、AUC は約 50%及び 27%低下し、消失半減期は活性炭非投与時の 13.4 時間から 5.3 及び 4.9 時間に短縮した。〕 血液透析による除去は有効ではない。（「薬物動態」の項参照） 出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。		8. 過量投与 本剤過量投与による出血には、ビタミン K 製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アピキサバン	ワルファリンカリウム
	<p>9.適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>9.適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>
	<p>10. その他の注意 日本人を含む急性冠症候群の患者（承認外効能・効果）を対象とした国際共同臨床試験において、本剤 5 mg 1 日 2 回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤との併用が行われていた。</p>	
添付文書の作成年月日	—	2015 年 5 月改訂（第 23 版）
備考	—	対照薬

Table 1.7-2: 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
販売名	リクシアナ®錠 15mg リクシアナ®錠 30mg リクシアナ®錠 60mg	イグザレルト®錠 10mg イグザレルト®錠 15mg
会社名	第一三共株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	リクシアナ®錠 15mg : 2011年4月22日 リクシアナ®錠 30mg : 2011年4月22日 リクシアナ®錠 60mg : 2014年9月26日	2012年1月18日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	<p>【剤形】</p> <p>リクシアナ®錠 15mg : フィルムコーティング錠 リクシアナ®錠 30mg : フィルムコーティング錠 (割線入) リクシアナ®錠 60mg : フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)</p> <p>【含量】</p> <p>リクシアナ®錠 15mg : エドキサバントシル酸塩水和物 20.2 mg (エドキサバンとして 15mg) リクシアナ®錠 30mg : エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして 30mg) リクシアナ®錠 60mg : エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg(エドキサバンとして 60mg)</p>	<p>【剤形】</p> <p>イグザレルト®錠 10mg : フィルムコーティング錠 イグザレルト®錠 15mg : フィルムコーティング錠</p> <p>【含量】</p> <p>イグザレルト®錠 10mg : リバーロキサバンとして 10mg イグザレルト®錠 15mg : リバーロキサバンとして 15mg</p>
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○ 静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症) の治療及び再発抑制 ○ 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術 	<ul style="list-style-type: none"> ● 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ● 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン																
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>(静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制)</p> <p>1. ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。[有効性及び安全性は確立していない。]</p> <p>2. 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）がなされた後に投与すること（「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>〈参考〉</p> <table border="1" data-bbox="369 500 1125 784"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>錠 15mg</th> <th>錠 30mg</th> <th>錠 60mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</td> <td>○^{注)}</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制</td> <td>○^{注)}</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>○：効能あり、—：効能なし 注) 本剤からワルファリンへの切り替え時（「重要な基本的注意」の項参照）</p>	効能・効果	錠 15mg	錠 30mg	錠 60mg	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	○ ^{注)}	○	○	静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	○ ^{注)}	○	○	下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	○	○	—	<p>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]</p> <p>(1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。</p> <p>(2) 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</p>
効能・効果	錠 15mg	錠 30mg	錠 60mg															
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	○ ^{注)}	○	○															
静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	○ ^{注)}	○	○															
下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	○	○	—															
用法・用量	<p>○ 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</p> <p>○ 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。 体重 60kg 以下：30mg 体重 60kg 超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。</p> <p>○ 下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 通常、成人には、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 通常、成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10mg1日1回に減量する。 ● 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。 																
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制)</p> <p>1. 体重60kgを超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30mgを1日1回経口投与すること。 (1) キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシ</p>	<p>[非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制]</p> <p>(1) クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には、10mg を1日1回投与する。[「慎重投与」及び「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及</p>																

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
	<p>ン、シクロスポリンの併用（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 以下（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2. クレアチニンクリアランスが 15mL/min 以上 30mL/min 未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30mg を 1 日 1 回経口投与すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>3. プロトロンビン時間－国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。</p> <p>〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉</p> <p>1. 原則として、術後の入院中に限って使用すること。</p> <p>2. 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として 15 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>3. 本剤の初回投与は、手術後 12 時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。</p> <p>4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも 2 時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から 12 時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の投与の少なくとも 2 時間以上前に実施すること。</p> <p>5. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満）のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>6. プロトロンビン時間－国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mg を 1 日 1 回投与する。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>〔深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕</p> <p>(1) 特に深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg 1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。</p> <p>(2) 本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。</p>

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
警告	<p>1. 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>2. 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</p>	<p>[全効能共通]</p> <p>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]</p> <p>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]</p> <p>(1) 深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。</p> <p>(2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと) 〔全効能共通〕</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 出血している患者（頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕</p> <p>3. 急性細菌性心内膜炎の患者〔血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。〕</p> <p>〔非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〕</p> <p>1. 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）のある患者〔使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。〕</p> <p>2. 凝血異常を伴う肝疾患の患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕</p>	<p>(次の患者には投与しないこと) 〔全効能共通〕</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）〔出血を助長するおそれがある。〕</p> <p>(3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕</p> <p>(4) 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(6) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者〔「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
	<p>〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者〔使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。〕</p>	<p>(7) コビシタットを含有する製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (8) アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者〔「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕 (9) 急性細菌性心内膜炎の患者〔血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。〕 [非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制] 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者〔使用経験がない。〕 [深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制] 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者〔使用経験がない。〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 出血する可能性が高い患者（出血傾向、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸管血管異形成、糖尿病性網膜症、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）〔出血を生じるおそれがある。〕</p> <p>(2) 高度の肝機能障害のある患者〔凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。〕</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者〔本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(5) 体重 40kg 未満の患者〔使用経験が少ない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 出血リスクが高い患者 止血障害、凝固障害、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、血管性網膜症、活動性悪性腫瘍の患者、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等〔出血の危険性が增大する。〕</p> <p>(2) 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス 49mL/min 以下）〔本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が增大することがあるので、本剤投与の適否を慎重に検討すること。（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(4) 低体重の患者〔低体重の患者では出血の危険性が增大することがある。〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「副作用」の項参照）。</p> <p>(2) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。</p> <p>(3) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。投与にあたっては、臨床症状を注意深く観察し、出血等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
	<p>血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。</p> <p>(4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。</p> <p>(5) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制に対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(7) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。</p> <p>1) ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</p> <p>2) 未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止4±1時間後に本剤の投与を開始すること。</p> <p>3) 他の抗凝固剤（ワルファリン及び未分画ヘパリン以外）から本剤へ切り替える場合は、次の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。[健康成人にリバーロキサバン又はアピキサバンを3日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間（PT）、APTT又は抗FXa活性への影響は、本剤反復投与4日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときのAPTTは、ダビガトラン反復投与3日目と同程度であった。]</p> <p>4) 本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤</p>	<p>1) 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制において、ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</p> <p>2) 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制において、発症後の初期3週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断し、切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</p> <p>3) 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。</p> <p>4) 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。</p> <p>5) 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。</p> <p>(3) 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。</p> <p>(4) 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。</p> <p>(6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤、非ステロイド性</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
	<p>30mgを投与している患者では15mg 1日1回とワルファリン、60mgを投与している患者では30mg 1日1回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤（ヘパリン等）を併用投与すること（「臨床成績」の項参照）。なお、本剤の投与終了後24時間を経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INRは本剤の次回投与直前に測定する必要がある。</p> <p>5) 本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。</p>	<p>解熱鎮痛消炎剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[「相互作用」の項参照]</p> <p>(7) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(8) 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。</p> <p>(9) 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に2回分を服用せず、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。なお、深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤15mg1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導すること。この場合、1度に2回分を服用させてもよい。翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物			リバーロキサバン		
	3.相互作用					
	併用注意（併用に注意すること）					
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、 ワルファリンカリウム、 エノキサパリンナトリ ウム、 フォンダパリヌクスナ トリウム ダビガトランエテキ シラートメタンスル ホン酸塩等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ、ブリジ スタナイーブ ホスアンブレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト	これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、 ジピリダモール、 チクロピジン塩酸塩、 クロピドグレル硫酸 塩、 非ステロイド性消炎鎮 痛剤等			コピシスタットを含有する製剤 スタリビルド	コピシスタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 t-PA 製剤等						
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物、 ベラパミル塩酸塩、 エリスロマイシン、 シクロスポリン	〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制） 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 30mg 1 日 1 回経口投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。 〈下肢整形外科手術施行	P 糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。				

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物		リバーロキサバン			
	<p>患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制) 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 15mg 1日1回に減量することを考慮すること。</p>			<p>以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール （国内未発売）</p>	<p>これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]</p>	<p>CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</p>
	<p>P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）等</p>	<p>〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制） 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤 30mg 1日1回経口投与することを考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制） 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 15mg 1日1回に減量することを考慮すること。</p>	<p>P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。</p>	<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p>		
				<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>
				<p>抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等</p>	<p>これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、観察を十分に行い、注意すること。</p>	<p>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</p>
				<p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等</p>	<p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。</p>	<p>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</p>
				<p>サリチル酸誘導体 アスピリン等</p>		
				<p>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等</p>		
				<p>血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラザー等）</p>	<p>これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、観察を十分に行い、注意すること。</p>	<p>本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。</p>
				<p>フルコナゾール ホスフルコナゾール</p>	<p>これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除</p>	<p>フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。</p>
				<p>クラリスロマイシン エリスロマイシン</p>		<p>これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン	
			<p>き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg 1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。[「薬物動態」の項参照]</p>
		<p>リファンピシン</p>	<p>リファンピシンとの併用により本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]</p>
		<p>フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</p>	<p>併用により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</p> <p>これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
	<p>4. 副作用 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 国際共同第 III 相試験において、7,012 例（国内症例 336 例を含む）中、2,024 例（28.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 434 例（6.2%）、血尿 247 例（3.5%）、挫傷 149 例（2.1%）等であった。〔承認時〕</p> <p>〈静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉 国際共同第 III 相試験において、4,118 例（国内症例 106 例を含む）中、1,029 例（25.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 134 例（3.3%）、月経過多 85 例（2.1%）、肝酵素上昇 82 例（2.0%）等であった。〔承認時〕</p> <p>〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉 国内、並びに国内及び台湾で実施した第 III 相試験において、総症例 716 例（国内 685 例、台湾 31 例）中、278 例（38.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、出血（尿中血陽性 35 例、皮下出血 35 例、創傷出血 20 例等）120 例（16.8%）、γ-GTP 上昇 71 例（9.9%）、ALT（GPT）上昇 46 例（6.4%）等であった。〔承認時〕</p>	<p>4. 副作用 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 国内データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 III 相試験において、本剤 15mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 10mg）が 1 日 1 回投与された 639 例中 326 例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 88 例（13.8%）、皮下出血 50 例（7.8%）、歯肉出血 40 例（6.3%）、血尿 24 例（3.8%）、結膜出血 23 例（3.6%）、尿中血陽性 18 例（2.8%）、貧血 17 例（2.7%）、創傷出血 15 例（2.3%）、喀血 14 例（2.2%）、口腔内出血 12 例（1.9%）、痔出血 11 例（1.7%）、便潜血陽性 9 例（1.4%）、網膜出血 7 例（1.1%）、メレナ 7 例（1.1%）、便潜血 7 例（1.1%）、出血 7 例（1.1%）等であった。（承認時）</p> <p>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 国内データ：国内第 III 相試験において、本剤 10 mg 又は 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg が 1 日 1 回投与された深部静脈血栓症（DVT）患者 22 例中 8 例（36.4%）及び 25 例中 7 例（28.0%）、並びに本剤 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg が 1 日 1 回投与された肺塞栓症（PE）患者 30 例中 15 例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。合計 77 例中 30 例（39.0%）に認められた副作用で主なものは皮下出血 8 例（10.4%）、鼻出血 6 例（7.8%）、血便排泄 4 例（5.2%）等であった。（効能追加承認時）</p> <p>外国データ：国外第 III 相試験において、本剤 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 20 mg が 1 日 1 回投与された DVT 患者 1,718 例及び PE 患者 2,412 例に副作用（臨床検査値異常を含む）がそれぞれ 401 例（23.3%）及び 776 例（32.2%）に認められた。合計 4,130 例中 1,177 例（28.5%）に認められた副作用で主なものは、鼻出血 240 例（5.8%）、月経過多 101 例（2.4%）、挫傷 81 例（2.0%）、歯肉出血 77 例（1.9%）、血尿 76 例（1.8%）、喀血 75 例（1.8%）、直腸出血 66 例（1.6%）、血腫 60 例（1.5%）、頭痛 56 例（1.4%）、脛出血 44 例（1.1%）等であった。（効能追加承認時）</p>
	<p>(1) 重大な副作用 出血：消化管出血（1.24%）、頭蓋内出血（0.35%）、眼内出血（0.18%）、創傷出血（0.08%）、後腹膜出血（頻度不明）等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「臨床成績」の項参照）。</p>	<p>(1) 重大な副作用^{注 1)} 1) 出血：頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.08%）、出血性卒中（0.07%）、眼内出血（0.25%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.31%）、胃腸出血（0.78%）、メレナ（0.54%）、上部消化管出血（0.38%）、下部消化管出血（0.23%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.17%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の異常が認められた場合</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リパーロキサバン																																																	
		<p>は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。</p> <p>2)肝機能障害・黄疸：ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇を伴う肝機能障害 (0.1～1%未満)、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)間質性肺疾患 (頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>注1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験2試験、及びDVT又はPE患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験4試験の成績を合算している。</p>																																																	
	<p>(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="365 951 1129 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～10%未満^{注)}</th> <th>1%未満^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>血小板数増加、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>出血傾向</td> <td>鼻出血、血尿 (尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血</td> <td>月経過多、関節内血腫</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> <td>γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 副作用発現頻度は心房細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象と</p>		1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多	出血傾向	鼻出血、血尿 (尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫	肝臓	肝機能異常	γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	精神神経系		頭痛	消化器		下痢	過敏症		発疹、そう痒	その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱	<p>(2) その他の副作用^{注1)} 以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1142 951 1913 1403"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～10%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい、不眠</td> <td>失神</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>結膜出血</td> <td>耳出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>歯肉出血</td> <td>肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎</td> <td>リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血腫</td> <td></td> <td>低血圧</td> <td>血管偽動脈瘤形成、頻脈</td> </tr> </tbody> </table>		1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神		感覚器	結膜出血	耳出血			消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇		循環器	血腫		低血圧	血管偽動脈瘤形成、頻脈
	1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}																																																	
血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多																																																	
出血傾向	鼻出血、血尿 (尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫																																																	
肝臓	肝機能異常	γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇																																																	
精神神経系		頭痛																																																	
消化器		下痢																																																	
過敏症		発疹、そう痒																																																	
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱																																																	
	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																															
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神																																																
感覚器	結膜出血	耳出血																																																	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇																																																
循環器	血腫		低血圧	血管偽動脈瘤形成、頻脈																																															

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン				
	<p>した国際共同第 III 相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第 III 相試験の成績を合算している。</p>	呼吸器	鼻出血	咯血、呼吸困難		
		血液	貧血	INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板減少症	血小板増加症（血小板数増加等）	血小板数増加
		肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、AI-P 上昇	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇	LDH 上昇
		腎臓	血尿	尿中血陽性、腎クリアチニン・クリアランス減少	尿路出血、腎機能障害、血中クリアチニン上昇、BUN 上昇	
		生殖器		性器出血、月経過多 ^{注3)}		
		筋・骨格系		四肢痛、関節痛、筋肉内出血		
		皮膚	斑状出血	皮下出血、擦過傷、脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫		
		過敏症		発疹、瘙痒、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹（全身性瘙痒症等）	血管浮腫
		その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	倦怠感、創部分泌、発熱	
		<p>注1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第III相試験2試験、及びDVT又はPE患者を対象とした国内外第III相試験4試験の成績を合算している。</p> <p>注2) 主に、非弁膜症性心房細動、DVT又はPE患者以外の患者（下肢整形外科大手術施行後の患者等）を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明</p> <p>注3) DVT又はPE患者を対象とした国外第III相試験の55歳未満の女性における頻度は12.4%（100例/804例）であった。</p>				
	<p>5.高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第III相試験において75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血</p>				

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	リバーロキサバン
	<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>	<p>の発現率が高かった。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔動物実験で胎盤通過性（ラット）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>
	<p>7.小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7.小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>
	<p>8.過量投与</p> <p>症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。</p> <p>処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。また、本剤は血液透析により除去されにくい。</p> <p>出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、血液製剤（濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注）等の適切な治療の開始を検討すること。</p>	<p>8.過量投与</p> <p>徴候と症状：本剤を過量投与した場合、出血性合併症が生じるおそれがある。</p> <p>処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。</p> <p>(1) 適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。 本剤の消失半減期は5～13時間である。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。</p> <p>(3) 機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること</p> <p>蛋白結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。</p>
	<p>9.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>	<p>9.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>
添付文書の作成年月日	2014年12月（第4版）	2015年9月改訂（第5版）

Table 1.7-3: 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ヘパリンナトリウム
販売名	ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL
会社名	持田製薬株式会社
承認年月日	2014 年 7 月 4 日 (販売名変更による)
再評価年月日	1980 年 8 月 14 日
再審査年月日	該当しない
規制区分	生物由来製品 処方せん医薬品
化学構造式	<p> $R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $R^5 = \text{CO}_2\text{Na}$, $R^6 = \text{H}$ 又は $R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$ </p>
剤形・含量	<p>【剤形】 ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL : 水性注射液 ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL : 水性注射液</p> <p>【含量】 ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL : 5,000 単位 (5 mL) ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL : 10,000 単位 (10 mL)</p>
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止 ● 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防
効能・効果に関連する使用上の注意	—

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ヘパリンナトリウム
用法・用量	<p>本剤は通常下記の各投与方法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。</p> <p>通常、本剤投与後、全血凝固時間（Lee-White 法）又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間（WBAPTT）が正常値の 2～3 倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 静脈内点滴注射法 10,000～30,000 単位を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液 1,000mL で希釈し、最初 1 分間 30 滴前後の速度で、続いて全血凝固時間又は WBAPTT が投与前の 2～3 倍になれば 1 分間 20 滴前後の速度で、静脈内に点滴注射する。 ● 静脈内間歇注射法 1 回 5,000～10,000 単位を 4～8 時間ごとに静脈内注射する。 注射開始 3 時間後から、2～4 時間ごとに全血凝固時間又は WBAPTT を測定し、投与前の 2～3 倍になるようにコントロールする。 ● 皮下注射・筋肉内注射法 1 回 5,000 単位を 4 時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経走行部位を避けるように注意すること。 2. 繰り返し注射する場合には、注射部位を変え、例えば左右交互に注射するなど行うこと。なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。 3. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 ● 体外循環時（血液透析・人工心肺）における使用法 <ol style="list-style-type: none"> 1. 人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常、透析開始に先だって、1,000～3,000 単位を投与し、透析開始後は、1 時間当たり、500～1,500 単位を持続的に、又は 1 時間ごとに 500～1,500 単位を間歇的に追加する。局所ヘパリン化法の場合は、1 時間当たり 1,500～2,500 単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。 2. 術式、方法によって多少異なるが、人工心肺灌流時には、150～300 単位/kg を投与し、更に体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。 ● 輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法 輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100mL に対して 400～500

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ヘパリンナトリウム
	単位を用いる。 血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液 20～30mL に対して 100 単位を用いる。
用法・用量に関連する使用上の注意	-
警告	-
原則禁忌	<p>(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血している患者 血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く。）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等 [出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。] 2. 出血する可能性のある患者 内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等 [血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。] 3. 重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やアンチトロンビン III の産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。] 4. 重篤な腎障害のある患者 [排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。] 5. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。] 6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 7. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者 [HIT が発現しやすいと考えられる。]（「重要な基本的注意」の項(5)、「その他の注意」の項(3)参照）

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ヘパリンナトリウム
使用上の注意	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>(2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。</p> <p>(4) 本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること（特に血液透析、人工心肺による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある）。</p> <p>(5) 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT : heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HITはヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある（「その他の注意」の項(3)参照）。</p>

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ヘパリンナトリウム																	
	<p>2. 相互作用</p> <p>他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="359 402 659 435">薬剤名等</th> <th data-bbox="659 402 892 435">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="892 402 1131 435">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="359 435 659 573">抗凝血剤</td> <td data-bbox="659 435 892 573">本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="892 435 1131 573">本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 573 659 686"> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等 </td> <td data-bbox="659 573 892 686">本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="892 573 1131 686">本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 686 659 824"> 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等 </td> <td data-bbox="659 686 892 824"></td> <td data-bbox="892 686 1131 824">本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 824 659 938"> テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤 </td> <td data-bbox="659 824 892 938">本剤の作用が減弱することがある。</td> <td data-bbox="892 824 1131 938">-</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。	-		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
	抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。															
	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。															
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。	-																
	<p>3. 副作用</p> <p>本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p>																	
	<p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 出血 脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸</p>																	

アピキサバン VTE
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ヘパリンナトリウム												
	塩を投与する。 3) 血小板減少、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症 本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。												
	(2)その他の副作用 <table border="1" data-bbox="369 532 1129 732"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="369 532 1129 565">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="369 565 541 613">過敏症</td> <td data-bbox="541 565 1129 613">そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等^{注)}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 613 541 646">皮膚</td> <td data-bbox="541 613 1129 646">脱毛、白斑、出血性壊死等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 646 541 678">肝臓</td> <td data-bbox="541 646 1129 678">AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 678 541 711">長期投与</td> <td data-bbox="541 678 1129 711">骨粗鬆症、低アルドステロン症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 711 541 732">投与部位</td> <td data-bbox="541 711 1129 732">局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）</td> </tr> </tbody> </table> 注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	頻度不明		過敏症	そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}	皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等	肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等	長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症	投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）
頻度不明													
過敏症	そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}												
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等												
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等												
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症												
投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）												
	4. 高齢者への投与 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。												
	5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。												
	6. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。												
	7. 適用上の注意 調製時 抗ヒスタミン剤は本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。												
	8. その他の注意 (1) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。 (2) コレステロール結晶塞栓症（CCE）は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。 (3) HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。												
備考	—												

* 添付文書(案)は審査段階のものであり
最新の添付文書を参照すること。

アピキサバン VTE
1.8.1 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

下線部は、現行添付文書 (2015年2月改訂版) からの変更箇所

貯 法：室温保存
使用期限：3年 (使用期限の年月は外箱に記載されています。)

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋に
より使用すること

日本標準商品分類番号
873339

	2.5 mg	5 mg
承認番号	22400AMX 01496000	22400AMX 01497000
薬価収載	2013年2月	
販売開始	2013年2月	
国際誕生	2011年5月	
効能追加		

経口FXa阻害剤
エリキュース錠 2.5mg
エリキュース錠 5mg
Eliquis® tablets
アピキサバン錠

【警告】
<全効能共通>
本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。（「禁忌」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）
<静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制>
脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
<全効能共通>
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者 [出血を助長するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
(3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。]
<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>
腎不全（クレアチニンクリアランス(C_{Cr}) 15 mL/min 未満) の患者 [使用経験がない。]
<静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制>
重度の腎障害（C_{Cr} 30 mL/min 未満）の患者 [使用経験が少ない。]

【組成・性状】

1. 組成
エリキュース錠 2.5 mg は 1 錠中アピキサバン 2.5 mg を含有する。
なお、添加剤として、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び黄色三酸化鉄を含有する。

エリキュース錠 5 mg は 1 錠中アピキサバン 5 mg を含有する。
なお、添加剤として、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び三酸化鉄を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	エリキュース錠 2.5mg	エリキュース錠 5mg
性状	黄色の円形のフィルムコーティング錠	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠
識別コード	893	894
外観		
直径 長径・短径	直径 6.0mm	長径 9.7mm 短径 5.2mm
厚さ	2.7mm	3.8mm
重さ	104mg	208mg

【効能又は効果】

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- <静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制>**
- ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
 - 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。（「臨床成績」の項参照）

【用法及び用量】

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg1日2回投与へ減量する。

2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg1日2回経口投与する。（「臨床成績」の項参照）

- ・80歳以上（「高齢者への投与」の項参照）
- ・体重60kg以下
- ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

<静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制>

- (1) 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。
- (2) 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。〔国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 出血のリスクが高い患者（先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者）〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕
- (2) 重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕
- (3) 腎障害（非弁膜症性心房細動患者は CL_{Cr} 15~50 mL/min、静脈血栓塞栓症患者は CL_{Cr} 30~50 mL/min）のある患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 低体重の患者〔低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 凝固能検査（プロトロンビン時間（PT）、国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等）は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。
- (2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。
- (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。（「相互作用」の項参照）

- (4) 抗血小板薬、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。
抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。（「相互作用」、「その他の注意」の項参照）
- (5) ビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、PT-INR が非弁膜症性心房細動患者では 2.0 未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となつてから本剤の投与を開始すること。
- (6) 本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。
- (7) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤（ヘパリン等）の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。
- (8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。
- (9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。
- (10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法（本剤を含む）の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。
- (11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4/5 によって代謝される。また、本剤は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となる。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回10mgの場合は5mg、1回5mgの場合は2.5mg）を考慮すること、あるいは	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。

アピキサバン VTE
1.8.1 添付文書 (案)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	は、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 及び/又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） <u>静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。</u>	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照）	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム フォンダパリヌクスナトリウム ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 等 非ステロイド性消炎鎮痛剤	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジクロフェナクナトリウム ナプロキセン等		

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 3 相国際共同試験（日本人 335 例を含む総投薬症例数 18,140 例）において、9,088 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 9,088 例中 2,524 例（27.8%）であった。主な副作用は、鼻出血 456 例（5.0%）、血尿 234 例（2.6%）、挫傷 151 例（1.7%）、血腫 129 例（1.4%）、貧血 103 例（1.1%）であった。

日本人 335 例中 160 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 45 例（28.1%）であった。主な副作用は、鼻出血 11 例（6.9%）、皮下出血 8 例（5.0%）、結膜出血 4 例（2.5%）、挫傷 3 例（1.9%）、皮下血腫 3 例（1.9%）、便潜血 3 例（1.9%）、血尿 3 例（1.9%）であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 2 相試験（総症例 218 例）では、143 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 143 例中 34 例（23.8%）であった。主な副作用は、鼻出血 5 例（3.5%）、尿中血陽性 3 例（2.1%）であった。（承認時）

静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第 3 相試験（総症例 80 例）では、40 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 13 例（32.5%）であった。主な副作用は、鼻出血 3 例（7.5%）であった。（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **出血**：頭蓋内出血（頻度不明^{注1)}）、消化管出血（0.6%）、眼内出血（0.3%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **間質性肺疾患**（頻度不明^{注1)}）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
免疫系障害			過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等）
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）
眼障害	眼出血	眼充血	
血管障害		血腫	腹腔内出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血、咳嗽	気道出血（肺泡出血、喉頭出血、及び咽頭出血）

アピキサバン VTE
1.8.1 添付文書 (案)

種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
			血等)
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加、肝機能異常	
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性	
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加、末梢性浮腫、動悸	適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫

副作用発現頻度は、効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人患者の成績に基づき算出した。

注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち海外においてのみ認められた副作用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与する場合、特に 80 歳以上の患者に対しては、腎機能低下 (血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上) 及び体重 (60 kg 以下) に応じて本剤を減量すること。 (「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (マウス¹⁾、ラット^{2,3)} 及びウサギ⁴⁾) で胎児への移行が認められている。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている⁵⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない [使用経験がない。]

8. 過量投与

- 症状：本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。
- 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。 [外国人健康成人において、本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンの C_{max} は変化しなかったが、AUC は約 50% 及び 27% 低下し、消失半減期は活性炭非投与時の 13.4 時間から 5.3 及び 4.9 時間に短縮した⁶⁾。] 血液透析による除去は有効ではない。(「薬物動態」の項参照) 出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血浆の輸注等も考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

日本人を含む急性冠症候群の患者 (承認外効能・効果) を対象とした国際共同臨床試験において、本剤 5 mg 1 日 2 回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤との併用が行われていた⁷⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁸⁾

健康成人に、アピキサバン 2.5 及び 10 mg[≠] (各投与量 12 例) を空腹時に単回経口投与した時、投与後 3~3.5 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 6~8 時間であった。

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
2.5	52.5 (16)	466 (17)*	3.50 (1.5, 6.0)	6.12 (1.21)*
10 [≠]	175.7 (22)	1628 (18)	3.00 (1.0, 6.0)	8.11 (4.18)

各投与量 12 例、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は幾何平均値 (変動係数%)、

T_{max} は中央値 (範囲)、* N=10

T_{1/2} は算術平均値 (標準偏差)

C_{max} : 最高血漿中濃度

AUC_{0-∞} : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

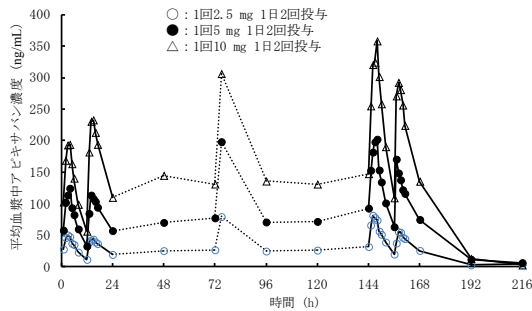
T_{1/2} : 消失半減期

(2) 反復投与⁹⁾

健康成人 6 例に、アピキサバン 1 回 2.5、5 及び 10 mg 1 日 2 回反復投与したとき、投与 3 日目に定常状態に到達し、累積係数は 1.7~2.0 であった。

アピキサバン VTE

1.8.1 添付文書 (案)



(3) 食事の影響 (外国人試験) ¹⁰⁾

健康成人 22 例において、絶食時及び食後にアピキサバンを 5 mg 単回経口投与したとき、食後投与における Cmax 及び AUC は、絶食時と比較してそれぞれ約 15%及び約 20%減少した。

2. 薬物動態

(1) 吸収 (外国人試験) ^{11, 12)}

アピキサバンの投与量 10 mg ^{註)}までの絶対バイオアベイラビリティは約 50%であった。

(2) 分布 (外国人試験) ^{12, 13, 14)}

健康成人 6 例を対象にアピキサバン 0.5~5 mg を静脈内^{註)} 単回投与した時の分布容積は、約 21 L であった。アピキサバンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.7~0.8 であった。アピキサバンの血清蛋白結合率は、約 87%であった。

(3) 代謝・排泄 (外国人試験) ^{12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)}

アピキサバンは、複数の経路で消失する。アピキサバンの全身クリアランスは、約 3.3 L/h である。¹⁴C-アピキサバンを健康被験者に経口投与したとき、投与された放射能の約 25% が代謝物として主として糞中に回収された。未変化体の尿中排泄は全身クリアランスの約 27%を占め、胆汁中排泄及び腸での分泌の寄与も観察されている。3-オキソピペリジニル基の O-脱メチル化及び水酸化がアピキサバンの主な代謝部位である。未変化体が活性本体であり、その代謝物は薬理活性を持たない。アピキサバンは、主に CYP3A4/5 によって代謝され、CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2J2 の寄与は小さい。また、アピキサバンは P-糖蛋白及び BCRP の基質となる。

(4) 特殊集団における薬物動態

1) 腎機能障害者 (外国人試験) ^{22, 23)}

軽度 (CLcr : 51~80 mL/min、10 例)、中等度 (CLcr : 30~50 mL/min、7 例) 及び重度 (CLcr : 15~29 mL/min、7 例) の腎機能障害を有する被験者への投与において、アピキサバンの AUC は、正常な CLcr の被験者と比較して、それぞれ 16、29 及び 44%増加した (回帰モデルによる推定値)。末期腎疾患 (ESRD) を有する被験者に血液透析直後にアピキサバン 5 mg を単回投与したとき、AUC は腎機能が正常な被験者と比較して 36%増加した。ESRD を有する被験者にアピキサバン 5 mg を単回投与し 2 時間後に血液透析を行ったとき、血液透析直後にアピキサバンを投与した場合と比較して AUC は 14%減少し、アピキサバンの透析クリアランスは 18 mL/min であった。

2) 肝機能障害者 (外国人試験) ²⁴⁾

軽度 (Child-Pugh A) 及び中等度 (Child-Pugh B) の肝機能障害被験者 (各 8 例) 及び健康成人 (16 例) にアピキサバン 5 mg を単回経口投与したとき、肝障害被験者及び健康成人の薬物動態は類似していた。

3) 年齢及び性差 (外国人試験) ²⁵⁾

21~40 歳の男女 40 例及び 65~79 歳の男女 39 例にアピキサバン 20 mg ^{註)}を単回投与したとき、Cmax に年齢の影響は認められなかったが、AUC は高齢者でやや高い値 (32%) を示した。

また、女性被験者の Cmax 及び AUC は男性被験者と比較して、約 18%及び約 15%高かった。

4) 体重 (外国人試験) ²⁶⁾

体重 50 kg 以下 (18 例)、65~85 kg (18 例)、及び 120 kg 以上 (19 例) の被験者 55 例にアピキサバン 10 mg ^{註)}を単回投与したときの Cmax 及び AUC は、65~85 kg 群と比較して 50 kg 以下群では約 30%及び約 20%高く、120 kg 以上群では約 30%及び約 20%低かった。

(5) 薬物相互作用

1) ケトコナゾール (外国人試験) ²⁷⁾

健康成人 18 例を対象に、CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害剤であるケトコナゾール (1 回 400 mg 1 日 1 回経口投与) とアピキサバン (10 mg ^{註)}単回投与) を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び Cmax の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ 2 及び 1.6 倍増加した。

2) ジルチアゼム (外国人試験) ¹²⁾

健康成人 18 例を対象に、ジルチアゼム (1 回 360 mg 1 日 1 回投与) とアピキサバン (10 mg ^{註)}単回投与) を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び Cmax の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ 1.4 及び 1.3 倍増加した。

3) ナプロキセン (外国人試験) ²⁸⁾

健康成人 21 例を対象に、ナプロキセン (500 mg 単回投与) とアピキサバン (10 mg ^{註)}単回投与) を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び Cmax の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ 1.5 及び 1.6 倍増加した。

4) リファンピシン (外国人試験) ¹¹⁾

健康成人 20 例を対象に、リファンピシン (1 回 600 mg 1 日 1 回投与) とアピキサバン (10 mg ^{註)}単回投与) を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び Cmax の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ 54%及び 42%減少した。

5) エノキサパリン (外国人試験) ²⁹⁾

健康成人 20 例を対象に、エノキサパリン (40 mg 単回投与) とアピキサバン (5 mg 単回投与) を併用投与したとき、Xa 因子の阻害は相加的であった。

(6) QT 間隔に対する影響 (外国人試験) ³⁰⁾

健康成人 40 例を対象に、アピキサバン 1 回 50 mg ^{註)} 1 日 1 回 3 日間投与したとき、プラセボで補正した QTc 間隔は延長しなかった。

注 : 本剤の承認用量は、非弁膜症性心房細動には 1 回 2.5~5 mg を 1 日 2 回、静脈血栓塞栓症には 1 回 10 mg を 1 日 2 回 7 日間投与後 1 回 5 mg を 1 日 2 回投与である。

【臨床成績】

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

(1) ワルファリンを対照とした国際共同第 3 相試験 (ARISTOTLE 試験) ^{31, 32)}

非弁膜症性心房細動患者 18,201 例 (日本人 336 例を含む) を対象に、アピキサバン 5 mg 1 日 2 回 (以下、5 mg BID) (ただし、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上、体重 60 kg 以下、年齢 80 歳以上の 3 項目のうち 2 項目を満たす患者は 2.5 mg 1 日 2 回 (以下、2.5 mg BID))、又は対照薬としてワルファリン (PT-INR 2.0~3.0 となるように適宜調節) を

アピキサバン VTE
1.8.1 添付文書 (案)

投与した二重盲検群間比較試験を実施し、主要有効性評価項目である脳卒中（虚血性、出血性、及び特定不能）又は全身性塞栓症の初回発現までの期間を指標にアピキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証した（非劣性マージン=1.38 及び有意水準 0.025（片側））。Intention-to-treat 集団を対象に解析した結果、発現率はアピキサバン群 1.27%/年に対しワルファリン群 1.60%/年であり、有効性に関してワルファリンに対し 21%の抑制（ハザード比(HR) 0.79、95%信頼区間(CI) 0.66~0.95）が確認され、本剤の非劣性が確認された。また、全死亡の発現率は、アピキサバン群で 3.52%/年、ワルファリン群で 3.94%/年であった（HR 0.89、95%CI 0.80~1.00）。一方、出血性イベント（ISTH 基準の大出血）の発現率は、アピキサバン群 2.13%/年に対してワルファリン群 3.09%/年であり、アピキサバンはワルファリンに比べ減少した（HR 0.69、95%CI 0.60~0.80）。また、アピキサバンとアスピリンの併用により、出血リスクは 1.8%/年から 3.4%/年へ増大、ワルファリンとアスピリンの併用により、2.7%/年から 4.6%/年へ増大することが示された。

ARISTOTLE 試験における主要有効性/安全性評価項目結果（平均投与期間：アピキサバン群 1.71 年、ワルファリン群 1.68 年）

主要有効性/安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (年間イベント発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	アピキサバン	ワルファリン	
脳卒中/全身性塞栓症複合評価項目	212/9120 (1.27%/年)	265/9081 (1.60%/年)	0.79 (0.66, 0.95)
全死亡	603/9120 (3.52%/年)	669/9081 (3.94%/年)	0.89 (0.80, 1.00)
ISTH 基準の大出血	327/9088 (2.13%/年)	462/9052 (3.09%/年)	0.69 (0.60, 0.80)
致死性出血	10/9088 (0.06%/年)	37/9052 (0.24%/年)	-
頭蓋内出血	52/9088 (0.33%/年)	122/9052 (0.80%/年)	-
消化管出血	118/9088 (0.76%/年)	130/9052 (0.86%/年)	-

日本人集団においては、有効性イベント（脳卒中/全身性塞栓症）の発現率は、アピキサバン群 3/161 例（0.87%/年）、ワルファリン群 6/175 例（1.67%/年）であった。また、安全性に関して、出血性イベント（ISTH 基準の大出血）の発現率は、アピキサバン群 4/160 例（1.26%/年）、ワルファリン群 18/175 例（5.99%/年）であり、日本人集団においてもアピキサバン群はワルファリン群に比べ、大出血の年間イベント発現率は低かった。また、これらの結果は、全体の結果と比較して同様の傾向がみられた。

ARISTOTLE 試験の日本人部分集団における主要有効性/安全性評価項目結果（平均投与期間：アピキサバン群 約 2.00 年、ワルファリン群 約 1.75 年）

主要有効性/安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (年間イベント発現率)	
	アピキサバン	ワルファリン
脳卒中/全身性塞栓症複合評価項目	3/161 (0.87%/年)	6/175 (1.67%/年)
全死亡	6/161 (1.74%/年)	11/175 (3.02%/年)
ISTH 基準の大出血	4/160 (1.26%/年)	18/175 (5.99%/年)
致死性出血	0/160 (0%/年)	2/175 (0.65%/年)

頭蓋内出血	0/160 (0%/年)	6/175 (1.97%/年)
消化管出血	2/160 (0.63%/年)	6/175 (1.97%/年)

(2) 国内第 2 相試験 (ARISTOTLE-J 試験) ³³⁾

非弁膜症性心房細動患者 222 例を対象としてアピキサバン (2.5 mg BID、あるいは 5 mg BID) についてワルファリン (PT-INR 2.0~3.0 となるように適宜調節) を対照薬として 12 週間投与で行われた部分盲検比較試験 (アピキサバン 2 用量群は二重盲検、ワルファリン群は非盲検) で、安全性主要評価項目である大出血、臨床的に重要な非大出血 (CRNM) の複合評価項目の発現割合を解析したところ、アピキサバン 2.5 mg BID 群 1/72 例 (1.4%)、アピキサバン 5 mg BID 群 1/71 例 (1.4%) で、ワルファリン群 4/75 例 (5.3%) と比較して本剤で低かった。なお、全ての有害事象の発現割合は各群間に差は認められなかった。また、有効性に関して、脳卒中は、ワルファリン群で 3/74 例 (4.1%) に対してアピキサバン群では発現はなかった。全身性塞栓症、心筋梗塞、全死亡イベントに関しては、アピキサバン群、ワルファリン群ともに発現しなかった。

2. 静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制

(1) 国内第 3 相非盲検群間比較試験 (AMPLIFY-J 試験) ³⁴⁾

急性症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) 患者 80 例を対象に、アピキサバン 10 mg BID 7 日間投与後、アピキサバン 5 mg BID、又は対照薬としてヘパリン(UFH)を 5 日間以上及びワルファリン (PT-INR 1.5~2.5 になるように適宜調整) を 6 カ月間投与した^{注)}。

注) 非経口抗凝固薬による前治療として 1 日 1 回投与のフォンダパリヌクスは 2 回まで、36 時間を超えない UFH の持続静注を可とした。治療投与開始日までに非経口抗凝固薬が用いられた患者数は、アピキサバン群 40 例中 30 例、UFH/ワルファリン群 39 例中 39 例であった。また、VTE 治療の補助療法として無作為化時に下大静脈フィルターが留置されていた患者数は、アピキサバン群 40 例中 5 例 (深部静脈血栓症 (DVT) 2 例、肺血栓塞栓症 (PE) 3 例)、UFH/ワルファリン群 40 例中 6 例 (DVT 4 例、PE 2 例) であった。

主要安全性評価項目である大出血/CRNM の複合評価項目の発現割合を解析したところ、アピキサバン群 3/40 例 (7.5%)、UFH/ワルファリン群 11/39 例 (28.2%) で、アピキサバン群で低かった。また、有効性に関して、VTE/VTE 関連死の発現割合は、UFH/ワルファリン群 1/40 例 (2.5%) に対し、アピキサバン群での発現はなかった。

AMPLIFY-J 試験における有効性/安全性評価項目結果

有効性/安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (発現割合)	
	アピキサバン	UFH/ワルファリン
VTE/VTE 関連死	0/38 (0%)	1/40 (2.5%)
大出血/CRNM	3/40 (7.5%)	11/39 (28.2%)
大出血	0/40 (0%)	2/39 (5.1%)
CRNM	3/40 (7.5%)	9/39 (23.1%)
小出血	6/40 (15.0%)	10/39 (25.6%)
全出血	7/40 (17.5%)	17/39 (43.6%)

(2) 海外第 3 相二重盲検群間比較試験 (AMPLIFY 試験) ³⁵⁾

急性症候性静脈血栓塞栓症患者 5,395 例を対象に、アピキサバン 10 mg BID 7 日間投与後、アピキサバン 5 mg BID、又は対照薬としてエノキサパリン 5 日間以上投与及びワルファリン (PT-INR 2.0~3.0 になるように適宜調整) を 6 カ月投与した^{注)}。

アピキサバン VTE

1.8.1 添付文書 (案)

注) 非経口抗凝固薬による前治療として 1 日 1 回投与のフォンダパリヌクスまたはエノキサパリンは 2 回まで、1 日 2 回投与のエノキサパリンは 3 回まで、36 時間を超えない UFH の持続静注を可とした。ランダム化前に非経口抗凝固薬が投与されなかった患者数 (前治療なし) は、アピキサバン群 2691 例中 358 例、エノキサパリン/ワルファリン群 2704 例中 381 例であり、非経口抗凝固薬が投与された患者数 (前治療あり) は、アピキサバン群 2691 例中 2327 例、エノキサパリン/ワルファリン群 2704 例中 2317 例であった。

主要有効性評価項目である症候性 VTE の再発又は VTE 関連死の発現割合を指標にアピキサバンのエノキサパリン/ワルファリンに対する非劣性が検証された。

一方、出血性イベント (ISTH 基準の大出血) の発現割合は、アピキサバン群 0.56% に対しエノキサパリン/ワルファリン群 1.82% であり、アピキサバン群はエノキサパリン/ワルファリン群に比べ 69% 減少した (相対リスク (RR) 0.31 95%CI 0.17~0.55、 $p < 0.0001$)。

AMPLIFY 試験における主要有効性/安全性評価項目結果

主要有効性/安全性 イベント	イベント発現例数/患者数 (発現割合)		相対リスク (95%信頼区間)
	アピキサバン	エノキサパ リン/ワルファ リン	
VTE/VTE 関連死 ^{a)}	59/2609 (2.26%)	71/2635 (2.69%)	0.84 (0.60, 1.18)
登録時: PE ^{b)}	21/900 (2.33%)	23/886 (2.60%)	0.90 (0.50, 1.61)
登録時: DVT ^{b)}	38/1698 (2.24%)	47/1736 (2.71%)	0.83 (0.54, 1.26)
ISTH 基準の大出血	15/2676 (0.56%)	49/2689 (1.82%)	0.31 (0.17, 0.55)
大出血/CRNM	115/2676 (4.30%)	261/2689 (9.71%)	0.44 (0.36, 0.55)
全出血	402/2676 (15.02%)	676/2689 (25.14%)	0.59 (0.53, 0.66)

a) 非劣性の許容限界は相対リスク 1.8 と設定した。

b) 対象イベントが判定されなかった患者については、PE (肺血栓塞栓症) 及び DVT (深部静脈血栓症) 別の部分集団には含まなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アピキサバンは外因性及び内因性血液凝固経路の収束点である第 Xa 因子を阻害することにより、その下流のプロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制し、直接的な抗血液凝固作用及び間接的な抗血小板作用を示す。

2. 血液凝固系に対する作用

ヒト血漿を用い、アピキサバンのトロンビン産生及び血液凝固への作用を検討した。

トロンビン産生試験において、アピキサバンはヒト乏血小板血漿での組織因子誘発性トロンビン産生を濃度依存的に低下させ、50%阻害濃度 (IC50) は 50~100 nmol/L であった³⁶⁾。アピキサバンは INR 及び aPTT を濃度依存的に延長するが、2 倍に延長するために必要な血漿中アピキサバン濃度はそれぞれ 1.9 及び 7.6 μmol/L であった³⁷⁾。

3. 血小板凝集に対する作用

アピキサバンは直接的なトロンビン阻害作用及び抗血小板作用はないが、トロンビン産生低下作用により組織因子で惹起した血小板凝集を間接的に抑制し、IC50 は 3.5 nmol/L であった³⁸⁾。

4. 血栓モデルに対する作用

ラット、ウサギ及びビヌの動脈及び静脈血栓モデルを用い、血栓形成への影響を検討した結果^{39, 40, 41)}、アピキサバンは止血能を保持した用量で用量依存的な抗血栓作用を示した。

これらの試験での血漿中アピキサバン濃度を測定した結果、血栓形成に対する IC50 は 0.1~7.57 μmol/L であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

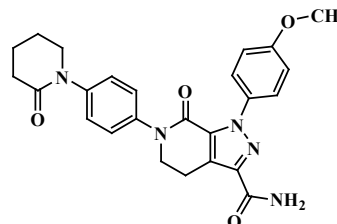
一般名: アピキサバン (Apixaban)

化学名: 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

分子式: C₂₅H₂₅N₅O₄

分子量: 459.50

構造式:



性状: アピキサバンは白色~微黄色の粉末である。

ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

エリキュース錠 2.5mg : 100 錠 (10 錠×10) PTP
140 錠 (14 錠×10) PTP
500 錠 瓶入り

エリキュース錠 5mg : 100 錠 (10 錠×10) PTP
140 錠 (14 錠×10) PTP
500 錠 瓶入り

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 社内資料 マウスを用いた生殖発生毒性試験
- 社内資料 妊娠ラットを用いた組織分布試験
- 社内資料 ラットを用いた生殖発生毒性試験
- 社内資料 ウサギを用いた生殖発生毒性試験
- 社内資料 授乳ラットを用いた組織分布試験
- 社内資料 外国人健康成人被験者における活性炭投与試験
- Alexander, J. H., et al. : N. Engl. J. Med., 365(8), 699 (2011)
- 社内資料 日本人及び外国人健康成人被験者における単回投与試験
- Yamahira, N., et al. : Int J Clin Pharmacol Ther 52 (7), 564 (2014)
- 社内資料 食事の影響試験
- 社内資料 アピキサバン静脈内投与を含むリファンピシンの相互作用
- 社内資料 静脈内投与試験
- 社内資料 マスバランス試験
- 社内資料 ヒトでの蛋白結合率
- 社内資料 ヒトでの代謝
- 社内資料 ヒトでの排泄
- 社内資料 代謝に関する酵素の検討
- 社内資料 Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討
- 社内資料 LLC-PK1 細胞を用いた膜透過性の検討
- 社内資料 MDCKII 細胞を用いた膜透過性の検討
- 社内資料 摘出消化管を用いた透過性の検討
- 社内資料 腎機能の影響試験
- 社内資料 末期腎疾患及び血液透析の影響試験
- 社内資料 肝機能の影響試験

アピキサバン VTE

1.8.1 添付文書（案）

- 25) [Frost C.E., et al. : Clin Pharmacokinet 54\(6\), 651 \(2015\)](#)
- 26) [Upreti V.V., et al. : Br J Clin Pharmacol 76\(6\), 908 \(2013\)](#)
- 27) [Frost C.E., et al. : Br J Clin Pharmacol 79\(5\), 838 \(2015\)](#)
- 28) [Frost C., et al. : Br J Clin Pharmacol 78\(4\), 877\(2014\)](#)
- 29) [Barrett YC, et al. : Thromb Haemost 107\(5\), 916\(2012\)](#)
- 30) [Frost C et al. : J Clin Pharmacol 55\(5\), 549-555\(2015\)](#)
- 31) 社内資料 非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンを対照とした国際共同第3相試験（ARISTOTLE試験）
- 32) [Granger, C.B., et al: NEJM 365, 981 \(2011\)](#)
- 33) [Ogawa, S., et al. : Circ. J. 75 \(8\), 1852 \(2011\)](#)
- 34) [Nakamura M., et al. : Circ J 79\(6\)1230 \(2015\)](#)
- 35) [Agnelli, G. et al : NEJM 369, 799 \(2013\)](#)
- 36) 社内資料 トロンビン産生に対する作用
- 37) 社内資料 血液凝固に対する作用
- 38) 社内資料 血小板凝集に対する作用
- 39) 社内資料 血栓及び出血モデルラットにおける作用
- 40) 社内資料 血栓及び出血モデルウサギにおける作用
- 41) 社内資料 血栓及び出血モデルイヌにおける作用

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 0120-093-507

ファイザー株式会社 製品情報センター

(住所) 東京都渋谷区代々木 3-22-7

(TEL) 0120-664-467

® : 登録商標

製造販売元



ブリistol・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1

販売元



ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

1.8.2 効能・効果および用法・用量の設定根拠**1.8.2.1 効能・効果（案）**

静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

[効能又は効果に関連する使用上の注意]

ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

効能・効果（案）は、外国第3相試験2試験（CV185056試験 [AMPLIFY] および CV185057試験 [AMPLIFY-EXT] ）、国内第3相試験1試験（CV185160試験 [AMPLIFY-J] ）、および外国第2相試験（CV185017試験）から得られた結果に基づき設定した。

CV185017試験	急性症候性深部静脈血栓症患者にアピキサバン、低分子ヘパリンまたはフォンダパリヌクス+ビタミンK拮抗薬を投与したときの有効性及び安全性を評価する第2相、無作為化、並行群間試験
CV185056試験 (AMPLIFY)	急性症候性深部静脈血栓症あるいは急性症候性肺塞栓症患者にアピキサバンを投与したときの有効性（非劣性）および安全性を評価する第3相、無作為化、実薬対照、並行群間、二重盲検、トリプルダミー試験
CV185057試験 (AMPLIFY-EXT)	深部静脈血栓症／肺塞栓症患者（約6～12ヵ月の抗凝固療法施行後）を対象に、アピキサバン（2.5 mg BID, 5 mg BID）あるいはプラセボを投与したときの有効性（優越性）および安全性を評価する第3相、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験
CV185160試験 (AMPLIFY-J)	日本人症候性深部静脈血栓症および急性肺塞栓症患者を対象とするアピキサバンを投与したときの安全性および有効性を評価する第3相、実薬対照、多施設共同、無作為化、非盲検試験

AMPLIFY試験（CV185056）では、アピキサバン群は、10 mg 1日2回（BID）7日間の後、5 mg BID 6ヵ月間のレジメンにおいて、エノキサパリン／ワルファリン群と比較して非劣性が検証された。主要評価項目のVTE/VTE関連死について非劣性が検証され、相対リスクは0.84（95% CI：0.60～1.18、非劣性のp値：p<0.0001）であった。出血リスクの評価では、アピキサバンは標準治療のエノキサパリン／ワルファリンに対する優越性が検証され、大出血のリスクは69%減少させた（p<0.0001）。この出血に対する優れた結果は、大出血/CRNM, CRNM, 小出血, および全出血など出血に関するすべての分類で示された。

AMPLIFY-EXT試験（CV185057）では、アピキサバン2.5 mg BIDあるいは5 mg BID 12ヵ月間の有効性の主要評価項目であるVTE/全死亡において、いずれもプラセボに対する優越性が検証された

(いずれも $p < 0.0001$)。2つのアピキサバンの用量 (2.5 mg BID, 5 mg BID) の有効性では明確な用量反応が認められなかった一方、出血プロファイルを評価すると用量群間で差が認められた。すべての投与群でイベント発現数が少なかったことから限定的ではあるものの、アピキサバンの両用量群はプラセボよりも大出血の発現数が少なかった。その他の分類の出血発現割合は、プラセボ群よりもアピキサバン両用量群で高かった。アピキサバン 2.5 mg BID 群では、どの分類の出血 (大出血, 大出血/CRNM, CRNM, 小出血, および全出血) においてもプラセボと統計的に有意差は示されず、プラセボと比べて出血リスクの増加は最小限であることが示唆された。また、アピキサバン 5 mg BID 群では、大出血および大出血/CRNM においては、プラセボ群との統計的な差を認めなかった。

AMPLIFY-J 試験 (CV185160) では、アピキサバン 10 mg BID 7日間の後、5 mg BID 6ヵ月間のレジメンにおいて、安全性の主要評価項目である大出血/CRNM の発現割合では、アピキサバン群 7.5% に対し UFH/ワルファリン群 28.2%であり、副次評価項目である大出血, CRNM および小出血を含む全出血においても、主要評価項目と一貫した結果が得られた。有効性の主要評価項目である症候性 VTE 再発/VTE 関連死では、UFH/ワルファリン群においてのみ 1例の VTE 再発が認められ、アピキサバン群では認められなかった。また、副次評価項目である血栓評価においてもアピキサバン群と UFH/ワルファリン群の結果に大きな違いはないことが示唆された。以上の結果から、安全性および有効性の両方において CV185056 試験と一貫した結果が示された。

以上のとおり、アピキサバンは VTE の治療および再発抑制の必要な患者集団において、現在の標準治療を上回る良好なリスク/ベネフィットプロファイルを示すと考えることから、効能・効果 (案) として、「静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症) の治療及び再発抑制」を設定した。

1.8.2.3 用法・用量 (案)

静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症) の治療及び再発抑制

通常、成人にはアピキサバンとして 1回 10 mg を 1日 2回、7日間経口投与した後、1回 5 mg を 1日 2回経口投与する。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

- (1) 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期 7日間の 1回 10 mg 1日 2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。
- (2) 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。(国内臨床試験において、本剤を 6ヵ月以上投与した経験はない。)

1.8.2.4 用法・用量（案）の設定根拠

用法・用量（案）は、1.8.1.2 項に示した臨床試験結果より、PE および DVT の治療および再発抑制に対しては、アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後、5 mg BID の用量が推奨される。

公表文献および本邦のガイドラインを含めた国際的に認められているガイドラインから、近位 DVT /PE を有するすべての患者に最低 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う必要があることは明らかである。また、長期の抗凝固療法は再発抑制に有効であり、患者の治療期間が長いほど治療を中止した後の VTE 再発率は下がる。追加の抗凝固療法の必要性またはベネフィットは、臨床現場での評価によるため、治療をいつまで継続すべきかを判断するためには担当医師による定期的なリスク／ベネフィットの評価が必須である。3 ヶ月間の治療後も抗凝固療法を継続する患者において、通常 3 ヶ月が追加されることが多く、6 ヶ月時点でのリスク／ベネフィット評価は、それ以降の治療継続判断に有用である。このリスク／ベネフィットは、それぞれの評価時点で、ベネフィットがリスクを上回っている、リスクがベネフィットを上回っている、もしくはリスクとベネフィットが臨床的に均衡している状態（clinical equipoise）の 3 つのパターンが想定される。DVT または PE に対する薬物療法を継続するか否かを判断するのは、ベネフィットがリスクを上回るときであるのは明らかである。反対に、DVT または PE に対する薬物療法を中止する判断をするのは、リスクがベネフィットを上回るときであるのも明らかである。全体の治療期間は、出血リスクに対する治療のベネフィットを慎重に評価した後個別に決定する必要がある。

DVT または PE の治療および再発抑制に対する投与レジメン

VTE 治療について推奨されている投与レジメンは、CV185056 試験におけるアピキサバンの臨床試験により裏付けられている。

本試験の結果から、アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後、5 mg BID が VTE の初期治療として、承認されているエノキサパリン／ワルファリンによる治療と同等の有効性を示し、承認されているエノキサパリン／ワルファリンによる治療よりも出血プロファイルが優れていることが示されている。

高用量であるアピキサバン 10 mg BID での初期治療期間は、エノキサパリン／ワルファリンと比較して、初期の 9 日間での VTE /VTE 関連死の相対リスクが 1 未満となり、さらに解析されたすべての分類の出血において良好な出血プロファイルを示した。

アピキサバン 5 mg BID での 6 ヶ月間の有効性および安全性の持続は、本投与レジメンが 6 ヶ月間の治療を要する患者、および継続的なリスク因子が認められない誘発性 VTE の患者のような 3 ヶ月間のみの治療を要する患者においても適していることを示している。

VTE の治療を受けている患者のほとんどの部分集団で、用量変更は推奨されない。VTE 治療の適応となる患者集団においては、下肢または肺に積極的に治療を行う必要のある既存の血栓がある状態であり、さらなる病態の進展または死亡を減少させるための治療が必要である。こういった状況は、アピキサバンの他の適応症の対象となるような、既存の血栓の治療よりもむしろ発症抑制が目的であり、治療集団がより高齢である膝関節または股関節全置換術を受けた患者や心房細動があるような脆弱な患者などとは病態が異なる。

日本人 VTE 患者の治療および再発抑制に対する投与レジメン

UFH/ワルファリンを対照とした国内第 3 相試験では、CV185056 試験と同一のアピキサバン投与レジメンを用いて試験を実施した。安全性の主要評価項目である大出血/CRNM の発現割合において、アピキサバン群 7.5%に対し UFH/ワルファリン群 28.2% (DVT 層では 0%と 22.7%, PE 層では 16.7%と 35.3%) であり、副次評価項目である症候性 VTE 再発/VTE 関連死においては、UFH/ワルファリン群においてのみ 1 例の VTE 再発が認められ、血栓評価においてもアピキサバン群と UFH/ワルファリン群の結果に大きな違いはないことが示唆された。以上の結果から、安全性および有効性の両方において CV185056 試験と一貫した結果が示された。

このように CV185160 試験と CV185056 試験を比較した結果、安全性および有効性の一貫性が確認されたことから、ICH-E5 指針の考え方を参考にして外国第 2 相試験 (CV185017 試験) および外国第 3 相試験 2 試験 (CV185056 試験および CV185057 試験) 結果を日本人 VTE にも適応可能であると考えられる。

したがって、日本人 VTE においても、CV185056 試験での有効性および安全性および CV185057 試験での 5 mg 投与群における安全性の結果により裏付けられた、VTE の治療および再発抑制に対する投与レジメンが推奨されることが考えられることから、用法・用量 (案) として、「通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。」を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外臨床試験成績、企業中核データシート（CCDS）および類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p><全効能共通></p> <p>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。（「禁忌」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）</p> <p><u><静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制></u></p> <p><u>脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。</u></p>	<p>抗凝固療法と脊椎・硬膜外麻酔等を併用した場合には、脊髄硬膜外血腫形成リスクを増大させ、麻痺等の神経学的後遺症を起こすおそれがある。警告として注意を設定した。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p><全効能共通></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕</p> <p><非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制></p> <p>腎不全（クレアチニンクリアランス(C_{Lcr}) 15 mL/min 未満) の患者〔使用経験がない。〕</p> <p><u><静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制></u></p> <p><u>重度の腎障害 (C_{Lcr}30 mL/min 未満) の患者〔使用経験が少ない。〕</u></p>	<p>静脈血栓塞栓症患者で重度の腎障害を有する患者に対して、本剤の使用経験が少ないことから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【効能又は効果に関連する使用上の注意】 <静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制> 1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。 2) 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。（「臨床成績」の項参照）</p>	<p>1) ショックあるいは低血圧状態が遷延するような血行動態不安定な肺血栓塞栓症患者や血栓溶解剤の投与または肺塞栓除去術を必要とされる肺血栓塞栓症患者に対する臨床試験は実施していないため、設定した。 2) VTE 治療の補助療法として下大静脈フィルターが留置された患者に本剤が投与される場合があるため、注意喚起を設定した。</p>
<p>【用法及び用量に関連する使用上の注意】 <非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制> 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回 2.5 mg 1日2回経口投与する。（「臨床成績」の項参照） ・ 80歳以上（「高齢者への投与」の項参照） ・ 体重 60 kg 以下 ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上 <静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制> (1) 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10 mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。 (2) 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。[国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。]</p>	<p>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制として、(1)本剤治療初期7日間の出血のリスクについて、および、(2)本剤の投与期間は再発リスクと出血リスクを評価の上決定することについて注意喚起を設定した。</p>
<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 出血のリスクが高い患者（先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者） [出血の危険性が増大するおそれがある。] (2) 重度の肝障害のある患者 [使用経験がない。] (3) 腎障害（非弁膜症性心房細動患者は CLcr 15~50mL/min、<u>静脈血栓塞栓症患者は CLcr 30~50mL/min</u>）のある患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。] (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 低体重の患者 [低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。]</p>	<p>(1) 出血のリスクが高い患者として、活動性悪性腫瘍を有する患者を追記した。 (3) 静脈血栓塞栓症患者において、慎重投与となる腎障害患者を追記した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 凝固能検査（プロトロンビン時間（PT）、国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等）は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。</p> <p>(3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(4) <u>抗血小板薬、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。</u>これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。</p> <p>抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。（「相互作用」、「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) ビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、PT-INR が非弁膜症性心房細動患者では 2.0 未満、<u>静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満</u>となってから本剤の投与を開始すること。</p> <p>(6) 本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。</p> <p>(7) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤（ヘパリン等）の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。</p> <p>(9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン</p>	<p>(4)非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用においても同様に出血リスクが増大することがあるため追記した。</p> <p>(5)静脈血栓塞栓症患者におけるワルファリンから本剤への切り替えは、VTE 治療ガイドラインに従った方法（治療域の下限未満）で行うよう追記した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠															
<p>等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。</p> <p>(10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法（本剤を含む）の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。</p> <p>(11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。</p>																	
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に CYP3A4/5 によって代謝される。また、本剤は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となる。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回 10mg の場合は 5mg、1回 5mg の場合は 2.5mg）を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 及び又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td> <td>本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。</td> <td>これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール</td> <td>抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬2剤との併用は、治療上の有益性が危</td> <td>本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回 10mg の場合は 5mg、1回 5mg の場合は 2.5mg）を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 及び又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬2剤との併用は、治療上の有益性が危	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	<p>CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害する薬剤と併用する際に本剤の減量を考慮する場合の具体的な減量量について明確に記載した。</p> <p>用語の記載整備を行った。</p> <p>用語の記載整備を行った。</p> <p>リファンピシン等の CYP3A3 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少し、本剤の効果が減弱するおそれがある。特に静脈血栓塞栓症患者では、本剤の効果が十分に得られず再発リスクが高まるおそれがあるため、注意を追加した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回 10mg の場合は 5mg、1回 5mg の場合は 2.5mg）を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。															
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 及び又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。															
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。															
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬2剤との併用は、治療上の有益性が危	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。															

使用上の注意（案）		設定根拠
<p>チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレナトリウム等</p>	<p>陰性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照）</p>	
<p>抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム フォンダパリヌクスナトリウム ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ナプロキセン等</p>	<p>これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）</p>	
<p>4. 副作用 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 3 相国際共同試験（日本人 335 例を含む総投薬症例数 18,140 例）において、9,088 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 9,088 例中 2,524 例（27.8%）であった。主な副作用は、鼻出血 456 例（5.0%）、血尿 234 例（2.6%）、挫傷 151 例（1.7%）、血腫 129 例（1.4%）、貧血 103 例（1.1%）であった。 日本人 335 例中 160 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 45 例（28.1%）であった。主な副作用は、鼻出血 11 例（6.9%）、皮下出血 8 例（5.0%）、結膜出血 4 例（2.5%）、挫傷 3 例（1.9%）、皮下血腫 3 例（1.9%）、便潜血 3 例（1.9%）、血尿 3 例（1.9%）であった。 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 2 相試験（総症例 218 例）では、143 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 143 例中 34 例（23.8%）であった。主な副作用は、鼻出血 5 例（3.5%）、尿中血陽性 3 例（2.1%）であった。（承認時） <u>静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第 3 相試験（総症例 80 例）では、40 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 13 例（32.5%）であった。主な副作用は、鼻出血 3 例（7.5%）であった。（効能追加承認時）</u></p> <p>(1) 重大な副作用 1) 出血：頭蓋内出血（頻度不明^注）、消化管出血（0.6%）、眼内出血（0.3%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い</p>		<p>国内第 3 相試験（AMPLIFY-J 試験）の成績に基づき記載した。</p> <p>本項の副作用発現頻度は、既承認の効能効果である非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 2</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2)間質性肺疾患（頻度不明^{注1}）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>				<p>相試験（ARISTOTLE-J 試験）及び第 3 相国際共同試験（ARISTOTLE 試験）及び静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第 3 相試験（AMPLIFY-J 試験）において、アピキサバンが投与された日本人被験者より報告された因果関係が否定できない有害事象（副作用）を合算し集計した。</p>
<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>				
種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1}	<p>(1)重大な副作用</p> <p>「出血」は、安全性の主要評価項目において大出血と判断された副作用を重大な副作用として記載している。AMPLIFY-J 試験では、アピキサバン群で大出血の発現はなかった。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>AMPLIFY-J 試験において、新たに報告された副作用について追記した。</p> <p>なお、「血腫」及び「肝機能異常」の頻度を「頻度不明」から「1%未満」に変更した。</p> <p>また、AMPLIFY-J 試験では報告されていない、かつCCDSに記載のある副作用（海外で報告されている副作用）を「頻度不明」として追記した。</p>
免疫系障害			過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等）	
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）	
眼障害	眼出血	眼充血		
血管障害		血腫	腹腔内出血	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	咯血、咳嗽	気道出血（肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等）	
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍	
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、肝機能異常		
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性		
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、陰出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多	
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤	
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍	
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少	適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位	

使用上の注意（案）		設定根拠
	<p>症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加、末梢性浮腫、動悸</p> <p>血腫</p>	
<p>副作用発現頻度は、効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人患者の成績に基づき算出した。</p> <p>注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち海外においてのみ認められた副作用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。</p>		
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与する場合、特に 80 歳以上の患者に対しては、腎機能低下（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上）及び体重（60 kg 以下）に応じて本剤を減量すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）</p>		変更なし
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で胎児への移行が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕</p>		変更なし
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない〔使用経験がない。〕</p>		変更なし
<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状：本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。</p> <p>(2) 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。〔外国人健康成人において、本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンの Cmax は変化しなかったが、AUC は約 50% 及び 27% 低下し、消失半減期は活性炭非投与時の 13.4 時間から 5.3 及び 4.9 時間に短縮した。〕</p> <p>血液透析による除去は有効ではない。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。</p>		末期腎疾患及び血液透析の影響試験の結果に基づき、追記した。
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報</p>		変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>告されている。]</p>	
<p>10. その他の注意 日本人を含む急性冠症候群の患者（承認外効能・効果）を対象とした国際共同臨床試験において、本剤 5 mg 1 日 2 回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤との併用が行われていた。</p>	<p>変更なし</p>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称 (JAN)

登録番号：19-4-B3

JAN (日本名)：アピキサバン

JAN (英名)：Apixaban

(平成 20 年 9 月 5 日付 薬食審査発第 0905002 号)

化学名：

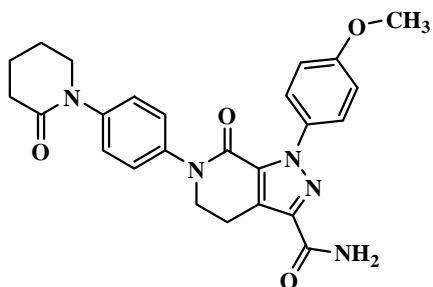
(日本名)

1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-3-カルボキサミド

(英名)

1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide

化学構造式：



1.9.2 国際一般的名称 (INN)

INN：apixaban

(Recommended INN: List 55 WHO Drug Information, Vol. 20, No. 1, 2006)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

化学名・別名	1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo [3,4-c]pyridine-3-carboxamide																																							
構造式																																								
効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制																																							
用法・用量	通常、成人にはアピキサバンとして1回 5 mg を1日2回経口投与する。 なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回 2.5 mg 1日2回投与へ減量する。																																							
劇薬等の指定	処方箋医薬品																																							
市販名及び有効成分・分量	原体：アピキサバン 製剤：エリキユース錠 2.5 mg (1錠中アピキサバン 2.5 mg 含有) エリキユース錠 5 mg (1錠中アピキサバン 5 mg 含有)																																							
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス ♂♀</td> <td>>4000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>ラット ♂</td> <td>>4510 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ ♀</td> <td>>1500 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>サル ♂♀</td> <td>>300 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>3 ヶ月</td> <td>経口</td> <td>0, 75, 150, 300</td> <td>300</td> <td>75 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長 150 mg/kg/日以上：出血時間延長</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月</td> <td>経口</td> <td>0, 50, 200, 600</td> <td>600</td> <td>50 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>3 ヶ月</td> <td>経口</td> <td>0, 5, 10, 20</td> <td>20</td> <td>10 mg/kg/日以上：PT および出血時間延長 20 mg/kg/日：aPTT 延長</td> </tr> <tr> <td>1 年</td> <td>経口</td> <td>0, 10, 30, 100</td> <td>100</td> <td>10 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長</td> </tr> </tbody> </table> <p>PT：プロトロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間</p>		概略の致死量 (mg/kg)	経口	マウス ♂♀	>4000 mg/kg	ラット ♂	>4510 mg/kg	イヌ ♀	>1500 mg/kg	サル ♂♀	>300 mg/kg	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	3 ヶ月	経口	0, 75, 150, 300	300	75 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長 150 mg/kg/日以上：出血時間延長	6 ヶ月	経口	0, 50, 200, 600	600	50 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長	イヌ	3 ヶ月	経口	0, 5, 10, 20	20	10 mg/kg/日以上：PT および出血時間延長 20 mg/kg/日：aPTT 延長	1 年	経口	0, 10, 30, 100	100	10 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長
概略の致死量 (mg/kg)	経口																																							
マウス ♂♀	>4000 mg/kg																																							
ラット ♂	>4510 mg/kg																																							
イヌ ♀	>1500 mg/kg																																							
サル ♂♀	>300 mg/kg																																							
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																			
ラット	3 ヶ月	経口	0, 75, 150, 300	300	75 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長 150 mg/kg/日以上：出血時間延長																																			
	6 ヶ月	経口	0, 50, 200, 600	600	50 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長																																			
イヌ	3 ヶ月	経口	0, 5, 10, 20	20	10 mg/kg/日以上：PT および出血時間延長 20 mg/kg/日：aPTT 延長																																			
	1 年	経口	0, 10, 30, 100	100	10 mg/kg/日以上：PT および aPTT 延長																																			
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の発現率 (臨床検査値異常変動を含む)</th> <th>75/303 (24.8%)</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数 (発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>鼻出血</td> <td>16 例 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td>挫傷</td> <td>15 例 (5.0%)</td> </tr> <tr> <td>眼出血</td> <td>6 例 (2.0%)</td> </tr> <tr> <td>便潜血陽性</td> <td>5 例 (1.7%)</td> </tr> <tr> <td>血尿</td> <td>5 例 (1.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		副作用の発現率 (臨床検査値異常変動を含む)	75/303 (24.8%)	副作用の種類	例数 (発現率)	鼻出血	16 例 (5.3%)	挫傷	15 例 (5.0%)	眼出血	6 例 (2.0%)	便潜血陽性	5 例 (1.7%)	血尿	5 例 (1.7%)																								
副作用の発現率 (臨床検査値異常変動を含む)	75/303 (24.8%)																																							
副作用の種類	例数 (発現率)																																							
鼻出血	16 例 (5.3%)																																							
挫傷	15 例 (5.0%)																																							
眼出血	6 例 (2.0%)																																							
便潜血陽性	5 例 (1.7%)																																							
血尿	5 例 (1.7%)																																							
会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社																																							

【追加・変更】

化学名・別名													
構造式													
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 												
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 通常、成人にはアピキサバンとして1回 5 mg を1日2回経口投与する。 なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回 2.5 mg 1日2回投与へ減量する。 2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 通常、成人にはアピキサバンとして1回 10 mg を1日2回、7日間経口投与した後、1回 5 mg を1日2回経口投与する。 												
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分・分量													
毒性													
副作用	<p>静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第3相試験（CV185160試験）</p> <table border="1"> <tr> <td>副作用の発現率（臨床検査値異常変動を含む）</td> <td>13/40 (32.5%)</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数（発現率）</td> </tr> <tr> <td>鼻出血</td> <td>3 (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常</td> <td>2 (5.0%)</td> </tr> <tr> <td>肺塞栓症</td> <td>2 (5.0%)</td> </tr> <tr> <td>血腫</td> <td>2 (5.0%)</td> </tr> </table>	副作用の発現率（臨床検査値異常変動を含む）	13/40 (32.5%)	副作用の種類	例数（発現率）	鼻出血	3 (7.5%)	肝機能検査異常	2 (5.0%)	肺塞栓症	2 (5.0%)	血腫	2 (5.0%)
副作用の発現率（臨床検査値異常変動を含む）	13/40 (32.5%)												
副作用の種類	例数（発現率）												
鼻出血	3 (7.5%)												
肝機能検査異常	2 (5.0%)												
肺塞栓症	2 (5.0%)												
血腫	2 (5.0%)												
会社	<p>ブリistol・マイヤーズ株式会社 （共同開発会社：ファイザー株式会社）</p>												

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第3部 品質に関する文書								
3.2.S 原薬		該当資料なし						
3.2.P 製剤		該当資料なし						
3.2.A その他		該当資料なし						
3.2.R 各極の要求資料		該当資料なし						
3.3 参考文献		該当資料なし						
第4部 非臨床試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		該当資料なし						
4.2.1.2 副次的薬理試験		該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験		該当資料なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		該当資料なし						
4.2.2.2 吸収		該当資料なし						
4.2.2.3 分布		該当資料なし						
4.2.2.4 代謝		該当資料なし						
4.2.2.5 排泄		該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)		該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
4.2.2.7.1	930066952	Mass balance and mechanistic metabolism studies in wild type, P-gp knockout, and BCRP knockout bile duct-cannulated Sprague-Dawley rats administered [³ H]digoxin, [¹⁴ C]nitrofurantoin or [¹⁴ C]BMS-562247	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ (USA)	外国	社内資料	評価
4.2.2.7.2	930067009	Evaluation of intestinal excretion and enteroenteric recirculation of [¹⁴ C]apixaban (BMS-562247) in bile duct-cannulated male dogs, rats, and P-gp/BCRP-knockout rats	██████████	20██年██月～20██年██月	BMS (USA)	外国	社内資料	評価
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験		該当資料なし						
4.2.3.2 反復投与毒性試験		該当資料なし						
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
		該当資料なし						
4.2.3.3.2		<i>In Vivo</i> 試験						
		該当資料なし						
4.2.3.4		がん原性試験						
4.2.3.4.1		長期がん原性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.4.2		短期又は中期がん原性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.4.3		その他の試験						
		該当資料なし						
4.2.3.5		生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1		受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
		該当資料なし						
4.2.3.5.2		胚・胎児発生に関する試験						
		該当資料なし						
4.2.3.5.3		出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
		該当資料なし						
4.2.3.5.4		新生児を用いた試験						
		該当資料なし						
4.2.3.6		局所刺激性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7		その他の毒性試験						
4.2.3.7.1		抗原性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7.2		免疫毒性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7.3		毒性発現の機序に関する試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7.4		依存性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7.5		代謝物の毒性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7.6		不純物の毒性試験						
		該当資料なし						
4.2.3.7.7		その他の試験						
		該当資料なし						
4.3		参考文献						
		該当資料なし						
第5部 臨床試験報告書								
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
5.3.1.2.1	CV185091	Study of Apixaban Oral Solution Bioavailability When Administered Through a Nasogastric Tube in Healthy Subjects	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社	2011年7月～2011年8月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.1.2.2	CV185111	Bioavailability of Apixaban Oral Solution Administered Through a Nasogastric Tube in the Presence of Boost Plus® and Apixaban Administered as Crushed Tablet Through a Nasogastric Tube Relative to Apixaban Oral Solution in Healthy Subjects	ブリistol・マイヤー ズ スクイブ社	2011年10月～2011年11月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	930031066	Method Validation Report for the Determination of BMS-562247 in Low Sample Volume Human Plasma (Sodium Citrate) Using LC-API/MS/MS	■■■■■	20■■年■■月	■■■■■ 米国	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.2	930054105	Method Validation Report for the Determination of BMS-562247 and BMS-730823 in Human Dialysate (K ₂ EDTA) Using LC-API/MS/MS	■■■■■	20■■年■■月	■■■■■ 米国	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.3	930048297	Method Validation Report LCMSC 538 Quantitation of R-138727 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■■	20■■年■■月	■■■■■ 米国	外国	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3.1	CV185087	Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Apixaban in Subjects on Hemodialysis	ブリistol・マイヤー ズ スクイブ社	2011年6月～2011年9月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4.1	CV185073	Randomized, Open-label, Apixaban and Prasugrel Drug Interaction Study in Healthy Subjects	ブリistol・マイヤー ズ スクイブ社	2010年5月～2010年9月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-00312	Population Pharmacokinetic and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban for the Treatment of DVT and PE and for the Prevention of Recurrent DVT and PE	ファイザー社	20■■年■■月	-	外国	社内資料 PopPK/PD解析報 告書	評価
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-B066a- sNDA-344	Population Pharmacokinetic Analyses of Apixaban in Japanese Subjects in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism	ファイザー社	20■■年■■月	-	国内	社内資料 PopPK/PD解析報 告書	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.5.1.1	CV185056	A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism	ファイザー社	2008年8月～2013年3月	北米, 中南米, 欧州, アジア, オーストラリア, 南アフリカ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.5.1.2	CV185057	A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism	ファイザー社	2008年5月～2012年8月	北米, 中南米, 欧州, アジア, オーストラリア, 南アフリカ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.5.1.3	CV185160	日本人症候性深部静脈血栓症および急性肺塞栓症患者を対象とするアピキサバン投与時の安全性および有効性評価を目的とした実薬対照, 多施設共同, 無作為化, 非盲検試験	ファイザー社	2013年1月～2014年9月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.1.4	CV185017	A Phase 2 Randomized, Parallel-arm Study of Oral Direct Factor Xa-Inhibitor Apixaban and Low Molecular Weight Heparin, or Fondaparinux With a Vitamin K Antagonist in Subjects With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社	2005年12月～2007年2月	北米, 欧州, オーストラリア, 南アフリカ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.5.1.5		Apixaban: Treatment and Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism 2.5 Clinical Overview Appendix	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—
5.3.5.1.6		Apixaban: Treatment and Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Appendices	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—
5.3.5.1.7		Apixaban - Treatment and Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism 2.7.4 Summary of Clinical Safety Appendices	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—
5.3.5.1.8		Additional Analyses in Study CV185160	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
5.3.5.2	非対照試験報告書							
		該当資料なし						
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
		該当資料なし						
5.3.5.4	その他の試験報告書							
		該当資料なし						
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1		PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #4	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社	調査単位期間:2012年11月18日～2013年5月17日	—	外国	社内資料	—
5.3.6.2		6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #5	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社	調査単位期間:2013年5月18日～2013年11月17日	—	外国	社内資料	—
5.3.6.3		6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #6	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社	調査単位期間:2013年11月18日～2014年5月17日	—	外国	社内資料	—
5.3.6.4		6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #7	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社	調査単位期間:2014年5月18日～2014年11月17日	—	外国	社内資料	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.6.5		6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #8	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社	調査単位期間:2014年11月18日~2015年5月17日	—	外国	社内資料	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	CV185056 CV185057 CV185160	症例一覧表	ファイザー社	—	—		社内資料	—
5.3.7.2	CV185056 CV185057 CV185160	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—		社内資料	—
5.3.7.3	CV185056 CV185057 CV185160	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—		社内資料	—
5.3.7.4	CV185056 CV185057 CV185160	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—		社内資料	—
5.4	参考文献							
5.4.1	—	Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome.	Ashrani AA and Heit JA.	—	—	外国	J Thromb Thrombolysis 2009;28(4):465-76.	—
5.4.2	—	Is embolic risk conditioned by location of deep vein thrombosis?	Moser KM, LeMoine JR.	—	—	外国	Ann Intern Med 1981;94(4 pt 1):439-44.	—
5.4.3	—	Natural history of venous thromboembolism.	Kearon C.	—	—	外国	Circulation 2003;107(23Suppl 1):I22-30.	—
5.4.4	—	Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity: A phase II evaluation. The Rembrandt Investigators.	Anonymous.	—	—	外国	Circulation 2000;102 (22):2726-31.	—
5.4.5	—	Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study.	Buller H, Deitchman D, Prins M, et al.	—	—	外国	J Thromb Haemost 2008;6(8):1313-18.	—
5.4.6	—	A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-ranging Study.	Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al.	—	—	外国	Blood 2008;112(6):2242-7.	—
5.4.7	—	Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France.	Oger E.	—	—	外国	Thromb Haemost 2000;83(5):657-60.	—
5.4.8	—	The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism.	Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al.	—	—	外国	J Gen Intern Med 2006;21(7):722-7.	—
5.4.9	—	Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial.	Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al.	—	—	外国	Ann Intern Med 2004;140(11):867-73.	—
5.4.10	—	Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.	Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2003;349(18):1695-702.	—
5.4.11	—	Oral apixaban for the Treatment of acute venous thromboembolism.	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2013;369(9):799-808.	—
5.4.12	—	Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism.	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2013;368(8):699-708.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.13	—	Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.	—	—	外国	Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.	—
5.4.14	—	Pulmonary embolism.	Goldhaber SZ.	—	—	外国	N Engl J Med 1998;339(2):93-104.	—
5.4.15	—	Guidance for industry. Immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation.	Anonymous.	—	—	外国	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1995.	—
5.4.16	—	Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions.	Yu LX, Amidon GL, Polli JE, et al.	—	—	外国	Pharm Res 2002;19(7):921-5.	—
5.4.17	—	Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. In: National Institute for Clinical Excellence (NICE).	National Institute of Health and Clinical Excellence.	—	—	外国	NICE clinical guideline 144. London:2012.	—
5.4.18	—	Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.	Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.	—	—	外国	Eur Heart J 2008 29(18):2276-315.	—
5.4.19	—	Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans.	Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2011;365(21):2002-12.	—
5.4.20	—	The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients.	Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al.	—	—	外国	Haematologica 2007;92(2):199-205.	—
5.4.21	—	Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism.	Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2010;363(26):2499-510.	—
5.4.22	—	Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism.	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2009;361(24):2342-52.	—
5.4.23	—	Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.	Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2012;366(14):1287-97.	—
5.4.24	—	Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study.	Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al.	—	—	外国	Arch Intern Med 2008;168(4):425-30.	—
5.4.25	—	Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem.	Goldhaber SZ.	—	—	外国	Best Pract Res Clin Haematol 2012;25(3):235-42.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.26	—	Venous thromboembolism in medical patients treated in the setting of primary care: a nationwide case-control study in Italy.	Cimminiello C, Filippi A, Mazzaglia G, et al.	—	—	外国	Thromb Res 2010;126(5):367-72.	—
5.4.27	—	Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology.	Cushman M, Tsai AW, White RH, et al.	—	—	外国	Am J Med 2004;117(1):19-25.	—
5.4.28	—	Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.	Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2011;365(11):981-92.	—
5.4.29	—	Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.	Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.	—
5.4.30	—	Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments.	Hermans C, Claeys D.	—	—	外国	Curr Med Res Opin. 2006;22(3):471-81.	—
5.4.31	—	Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases.	Turpie AG.	—	—	外国	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(6):1238-47.	—
5.4.32	—	Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement.	Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2009;361(6):594-604.	—
5.4.33	—	Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial.	Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al.	—	—	外国	Lancet 2010;375(9717):807-15.	—
5.4.34	—	Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement.	Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2010;363(26):2487-98.	—
5.4.35	—	Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty.	Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2008;358(26):2765-75.	—
5.4.36	—	Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty.	Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2008;358(26):2776-86.	—
5.4.37	—	Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial.	Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al.	—	—	外国	Lancet 2009;373(9676):1673-80.	—
5.4.38	—	Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial.	Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al.	—	—	外国	Lancet 2008;372(9632):31-9.	—
5.4.39	—	Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US.	Heit JA, Cohen AT, Anderson FA.	—	—	外国	Blood 2005;106:267a (Abstract 910).	—
5.4.40	—	Heart disease and stroke statistics - 2006 update.	Thom T, Haase N, Rosamond W, et al.	—	—	外国	Circulation 2006;113:e85-e151.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.41	—	Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.	Cohen AT, Angelli G Anderson FA, et al.	—	—	外国	Thromb Haemost 2007;98(4):756-64.	—
5.4.42	—	Recurrent venous thromboembolism after surgery-provoked versus unprovoked thromboembolism.	White RH, Murin S, Wun T, et al.	—	—	外国	J Thromb Haemost 2010;8(5):987-97.	—
5.4.43	—	Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism: A Pooled Analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies.	Buller HR.	—	—	外国	Blood 2012;120:20 (ASH Annual Meeting Abstracts).	—
5.4.44	—	Assessment Report. Xarelto Rivaroxaban. Procedure No. EMEA/H/C/000944/II/0018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Human Medicines Development and Evaluation.	European Medicines Agency.	—	—	外国	In: Report No: EMA/56019/2013. London:2013.	—
5.4.45	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98).	European Medicines Agency.	—	—	外国	In: EMA/CHMP/28109 9/2013. London:2013.	—
5.4.46	—	Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).	Anonymous.	—	—	外国	London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Report No: CPMP/EWP/563/98 1999.	—
5.4.47	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.	European Medicines Agency.	—	—	外国	In: EMA/CPMP/EWP/ 1776/99 Rev 1. London:2010.	—
5.4.48	—	肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版)	安藤太三, 伊藤正明, 應 儀成二ら,	—	—	国内	肺血栓塞栓症およ び深部静脈血栓症 の診断、治療、予 防に関するガイドラ イン (2009年改訂版)	—
5.4.49	—	Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis.	Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al.	—	—	外国	N Eng J Med 1990;322(18):1260- 4.	—
5.4.50	—	The time has come for new, more precise guidelines in the treatment of high-risk acute coronary syndromes with heparin.	Motovska Z, Widimsky P, Petr R, et al.	—	—	外国	Circ J 2008;72(10):1674- 9.	—
5.4.51	—	Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al.	—	—	外国	Chest 2012;141(2 Suppl):7S-47S.	—
5.4.52	—	2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.	Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.	—	—	外国	Eur Heart J 2014;35(43): 3033-80.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.53	—	Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism.	Hokusai VTE investigators, Büller HR, Décousus H, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2013;369(15):1406-15.	—