1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Teva 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver 2,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 51 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lysegul, filmdrasjert, rund tablett, preget med «TV» på den ene siden og med «G1» på den andre siden av tabletten. Størrelse: 5,9-6,5 mm i diameter. 3,0-3,6 mm tykkelse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

Pediatrisk populasjon
Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av VTE (VTEp): elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi hos voksne
Anbefalt dose apiksaban er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig. Første dose skal tas 12 til 24 timer etter kirurgisk inngrep.

Legen kan vurdere de potensielle fordelene med tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risikoen for post-kirurgisk blødning ved bestemmelse av tidspunkt for administrasjon innenfor dette tidsvinduet.

Hos pasienter som har gjennomgått hofteprotesekirurgi
Anbefalt behandlingsvarighet er 32 til 38 dager.

Hos pasienter som har gjennomgått kneprotesekirurgi
Anbefalt behandlingsvarighet er 10 til 14 dager.

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

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

Behandlingen skal fortsettes over en lang periode.

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

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

Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTEt)

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

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

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter
Behandling med apiksaban hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år skal startes etter minst 5 dager med initial parenteral antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Behandling med apiksaban hos pediatriske pasienter er basert på vektdifferensiert dosering. Den anbefalte dosen av apiksaban hos pediatriske pasienter som veier ≥ 35 kg er vist i tabell 2.

Tabell 2: Doseanbefaling for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter som veier ≥ 35 kg (etter innledende parenteral antikoagulasjon)

	Dag 1-7		Dag 8 og senere	
Kroppsvekt (kg)	Doseringsplan	Maksimal daglig dose	Doseringsplan	Maksimal daglig dose
≥ 35	10 mg to ganger daglig	20 mg	5 mg to ganger daglig	10 mg

Apixaban Teva filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for pediatriske pasienter som veier mindre enn 35 kg. Se preparatomtalen for apiksaban granulat i kapsler som åpnes og apiksaban drasjert granulat i doseposer for disse pasientene.

Basert på retningslinjer for VTE-behandling i den pediatriske populasjonen, skal varigheten av den samlede behandlingen tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av nytten av behandlingen og risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dose hos voksne og pediatriske pasienter
En glemt morgendose skal tas umiddelbart når det oppdages, og den kan tas sammen med kveldsdosen. En glemt kveldsdose kan bare tas i løpet av samme kveld, pasienten skal ikke ta to doser neste morgen. Pasienten skal den påfølgende dagen fortsette med inntaket av den vanlige dosen to ganger daglig som anbefalt.

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

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

Endring fra Apixaban Teva til VKA-behandling
Når pasienter settes over fra behandling med Apixaban Teva til VKA-behandling, skal administrering av Apixaban Teva fortsettes i minst 2 dager etter oppstart av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering av Apixaban Teva med VKA-behandling skal en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Apixaban Teva. Samtidig administrering av Apixaban Teva og VKA-behandling skal fortsettes inntil INR er ≥ 2.

Det finnes ingen tilgjengelige data for pediatriske pasienter.

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2);

- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig (se underavsnittet om dosereduksjon over). Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

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

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) skal apiksaban brukes med forsiktighet;

- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, skal pasientene få laveste dose av apiksaban, 2,5 mg to ganger daglig.

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

Pediatrisk populasjon
Basert på data fra voksne og begrensede data fra pediatriske pasienter (se pkt. 5.2), er det ikke nødvendig med dosejustering hos pediatriske pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Apiksaban er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Apixaban Teva er kontraindisert hos voksne pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

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

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

Pasienter med forhøyede leverenzymverdier av alaninaminotransferase (ALAT) / aspartataminotransferase (ASAT) > 2 x ULN eller total bilirubin ≥ 1,5 x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Apiksaban skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban skal det tas leverfunksjonsprøver.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

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

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

Administrering av apiksaban til pediatriske pasienter er basert på et fastdoseregime etter vekt (se pkt. 4.2).

Kjønn
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

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

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

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

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

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

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

Pasienter med NVAF og akutt koronarsyndrom (ACS) og/eller perkutan koronar intervensjon (PCI)
Det er begrenset erfaring fra behandling med apiksaban i anbefalt dose for NVAF-pasienter i kombinasjon med platehemmere hos pasienter med ACS og/eller som gjennomgår PCI etter at hemostase er oppnådd (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av apiksaban hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år er ikke fastslått for andre indikasjoner enn behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE. Det foreligger ingen data for nyfødte og for andre indikasjoner (se også pkt. 5.1). Apixaban Teva anbefales derfor ikke til bruk hos nyfødte eller hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år ved andre indikasjoner enn behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Sikkerhet og effekt av apiksaban hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått for indikasjonen forebygging av tromboembolisme. For tiden tilgjengelige data om forebygging av tromboembolisme er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte hos voksne og pediatriske pasienter

Oral bruk.
Apixaban Teva skal svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Apixaban Teva-tablettene knuses og suspenderes i vann, eller i 5 % glukose i vann (G5W), eller i eplejuice, eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt (se pkt. 5.2). Alternativt kan Apixaban Teva-tablettene knuses og suspenderes i 60 ml vann eller G5W og umiddelbart gis gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Apixaban Teva-tabletter er stabile i vann, G5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjon eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere nåværende eller nylig gastrointestinal ulcerasjon, tilstedeværelse av ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker den farmakodynamiske effekten av apiksaban er tilgjengelig for voksne. Sikkerhet og effekt er imidlertid ikke fastslått hos pediatriske pasienter (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Transfusjon av ferskfrosset plasma, administrering av protrombinkomplekskonsentrater (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan vurderes. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos pediatriske og voksne pasienter som har fått apiksaban.

Interaksjon med andre legemidler som påvirker hemostasen
På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er) eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), inkludert acetylsalisylsyre (ASA).

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

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

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

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

I en klinisk studie på høyrisikopasienter med postakutt koronarsyndrom uten atrieflimmer, karakterisert av flere kardiale og ikke-kardiale komorbiditeter, som brukte ASA eller kombinasjonen

ASA og klopidogrel, ble det rapportert en signifikant økning i risiko for ISTH alvorlige blødninger med apiksaban (5,13 % per år) sammenlignet med placebo (2,04 % per år).

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk viktige blødningshendelser hos de 12 pediatriske pasientene som ble samtidig behandlet med apiksaban og ASA ≤ 165 mg daglig.

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

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

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

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

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

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, skal forsiktighet utvises, tatt i betraktning en økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen skal veies opp mot graden av hastverk for intervensjonen.

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

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

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

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon
Når nevraksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Inneliggende epidural- eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og

symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevraksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerte pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med inneliggende epidural- eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på de generelle farmakokinetiske egenskapene til apiksaban, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose skal utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Som med alle nye antikoagulanter er erfaring med nevraksial blokade begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av apiksaban ved nevraksial blokade.
Det finnes ingen tilgjengelige data om tidspunktet for plassering eller fjerning av nevraksialkateter hos pediatriske pasienter som behandles med apiksaban. I slike tilfeller skal apiksaban seponeres og et korttidsvirkende parenteralt antikoagulasjonsmiddel vurderes.

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

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

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

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

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

Pediatriske pasienter
Pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt undersøkt og skal derfor ikke få apiksaban (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

Kroppsvekt
Hos voksne kan lav kroppsvekt (< 60 kg) gi økt blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

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

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

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

Pasienter med forhøyede leverenzymer ALAT/ASAT > 2 x ULN eller total bilirubin ≥ 1,5 x ULN var ekskludert i kliniske studier. Apiksaban skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban skal det tas leverfunksjonsprøver.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Interaksjon med hemmere av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp)
Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse legemidlene kan øke apiksabaneksponeringen med en fordobling (se pkt. 4.5) eller mer når tilleggsfaktorer som forhøyer apiksabaneksponeringen (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er tilstede.
Det foreligger ingen kliniske data for pediatriske pasienter som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

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

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

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og ved forebygging av tilbakevendende DVT og LE skal apiksaban brukes med forsiktighet;

- ved behandling av DVT og behandling av LE skal ikke apiksaban brukes, da effekten kan bli påvirket.

Det foreligger ingen kliniske data fra pediatriske pasienter som får samtidig systemisk behandling med kraftige induktorer av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

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

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

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRI-er/SNRI-er og NSAID
På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert, unntatt under spesifikke omstendigheter med bytte av antikoagulantbehandling, når UFH gis i doser som er nødvendig for å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

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

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

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

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

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Apiksaban skal brukes med forsiktighet når det blir gitt samtidig med SSRI-er/SNRI-er, NSAID, ASA og/eller P2Y12-hemmere, fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

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

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk viktige blødningshendelser hos de 12 pediatriske pasientene som ble samtidig behandlet med apiksaban og ASA ≤ 165 mg daglig.

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

Effekten av apiksaban på andre legemidler
In vitro-studier av apiksaban viste ingen hemmende effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 (IC50 > 45 µM) og viste svak hemmende effekt på aktiviteten til CYP2C19 (IC50 > 20 µM) ved konsentrasjoner som er signifikant høyere enn høyeste plasmakonsentrasjon observert hos pasienter. Apiksaban induserte ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en konsentrasjon på opptil 20 µM. Det forventes derfor ikke at apiksaban endrer metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Apiksaban er ikke en signifikant hemmer av P-gp.

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon
Det er ikke utført interaksjonsstudier i den pediatriske populasjonen.

De ovennevnte interaksjonsdataene ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 bør tas i betraktning for den pediatriske populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Amming
Det er ukjent om apiksaban/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten til apiksaban hos voksne har blitt undersøkt i syv kliniske fase III-studier, hvor mer enn 21 000 pasienter var inkludert: mer enn 5 000 pasienter i VTEp-studier, mer enn 11 000 pasienter i NVAF-studier og mer enn 4 000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 20 dager, 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

Vanlige bivirkninger var blødning, kontusjon, epistakse og hematom (se tabell 3 for bivirkningsprofil og forekomst per indikasjon).

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

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

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

Bivirkningstabell
Tabell 3 viser bivirkninger rangert etter organklassesystem og frekvens etter følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) hos voksne for VTEp, NVAF og VTEt og hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år for VTEt og forebygging av tilbakevendende VTE.

Bivirkningsfrekvensene rapportert i tabell 3 for pediatriske pasienter er hentet fra studie CV185325, der deltakerne fikk apiksaban for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Tabell 3: Bivirkningstabell

Organklassesystem	**Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotese-kirurgi (VTEp)**	**Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)**	**Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbake-vendende DVT og LE (VTEt) hos voksne pasienter**	**Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet				
Overfølsomhet, allergisk ødem og anafylaksi	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige‡
Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige*	Vanlige
Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer				
Hjerneblødning†	Ikke kjent	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Øyesykdommer				
Øyeblødning (inkludert konjunktival blødning)	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Karsykdommer				
Blødning, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon under prosedyre)	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Intraabdominal blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistakse	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Luftveisblødning	Ikke kjent	Sjeldne	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer				
Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige

Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hemoroideblødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i munnen	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Rektal blødning, gingival blødning	Sjeldne	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Ikke kjent	Sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier				
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Økt gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer				
Hudutslett	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Alopesi	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Erythema multiforme	Ikke kjent	Svært sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Kutan vaskulitt	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Muskelblødning	Sjeldne	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				
Hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Antikoagulantrelatert nefropati	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
Unormal vaginalblødning, urogenital blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige[§]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Blødning på applikasjonsstedet	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Undersøkelser				
Positiv for okkult blod	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødning etter prosedyre (inkludert hematom etter prosedyre, sårblødning, hematom på karpunksjonsstedet og blødning på kateterstedet), sårsekresjon, blødning på snittstedet (inkludert hematom på snittstedet), blødning under operasjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Traumatisk blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

[*] Det var ingen tilfeller av generalisert kløe (pruritus) i CV185057 (langtidsforebygging av VTE)

† Termen "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle og intraspinale blødninger (dvs. hemoragisk hjerneslag eller putaminal, cerebellær, intraventrikulær eller subdural blødning).
‡ Inkluderer anafylaktisk reaksjon, legemiddeloverfølsomhet og overfølsomhet.
§ Omfatter kraftige menstruasjonsblødninger, intermenstruelle blødninger og vaginalblødninger.

Bruk av apiksaban kan være assosiert med økt fare for okkult eller synlig blødning fra hvilket som helst organ eller vev, som igjen kan resultere i posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad vil variere avhengig av område og blødningsgrad eller -omfang (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til apiksaban er undersøkt i 1 klinisk fase I- og 3 kliniske fase II/III-studier som inkluderte 970 pasienter. Av disse pasientene fikk 568 pasienter én eller flere doser apiksaban med en gjennomsnittlig total eksponeringstid på henholdsvis 1, 24, 331 og 80 dager (se pkt. 5.1). Pasientene fikk vektjusterte doser av en alderstilpasset formulering av apiksaban.

Samlet sett var sikkerhetsprofilen for apiksaban hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år lignende sikkerhetsprofilen hos voksne og var generelt konsistent i alle de ulike pediatriske aldersgruppene.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pediatriske pasienter var epistakse og unormal vaginal blødning (bivirkningsprofil og hyppighet etter indikasjon er oppført i tabell 3).

Hos pediatriske pasienter ble epistakse (svært vanlig), unormal vaginal blødning (svært vanlig), overfølsomhet og anafylaksi (vanlig), kløe (vanlig), hypotensjon (vanlig), hematochezi (vanlig), økt aspartataminotransferase (vanlig), alopesi (vanlig) og postoperativ blødning (vanlig) rapportert hyppigere sammenlignet med hos voksne som ble behandlet med apiksaban, men i samme frekvenskategori som de pediatriske pasientene i standardbehandling (SOC)-armen; det eneste unntaket var unormal vaginal blødning, som ble rapportert som vanlig i SOC-armen. I alle tilfeller unntatt ett ble det rapportert om forhøyede levertransaminaser hos pediatriske pasienter som fikk samtidig kjemoterapi for en underliggende malignitet.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen undersøkes. Initiering av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase, transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, skal vurderes (se pkt. 4.4).

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

Administrasjon av aktivt kull hos friske voksne forsøkspersoner 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban, reduserte gjennomsnittlig AUC for apiksaban med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på C_{maks}. Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert alene, til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer når aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Aktivt kull kan dermed være nyttig ved behandling av overdose eller utilsiktet inntak av apiksaban.

Hemodialyse reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt (ESRD), når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble gitt oralt. Hemodialyse er derfor trolig ikke en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

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

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker den farmakodynamiske effekten av apiksaban er ikke etablert i den pediatriske populasjonen (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Transfusjon av ferskfrosset plasma, eller administrering av PCC eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes.

Ved alvorlig blødning skal det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-inhibitorer, ATC-kode: B01A F02

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

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

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

Resultater fra pediatriske studier med apiksaban indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og anti-faktor Xa er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av faktor Xa.

Tabell 4 under viser beregnet steady-state-eksponering og anti-faktor Xa-aktivitet for hver indikasjon hos voksne. Hos pasienter som bruker apiksaban for forebygging av VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, viser resultatene mindre enn 1,6 ganger fluktuasjon i topp-til-bunn-konsentrasjon. Hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene mindre enn 1,7 ganger fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjon. Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene mindre enn 2,2 ganger fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjon.

Tabell 4: Beregnet eksponering og anti-faktor Xa-aktivitet for apiksaban ved steady-state

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

***** Dosejustert populasjon basert på 2 av 3 dosereduksjonskriterier i ARISTOTLE-studien.

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

Pediatrisk populasjon

I de pediatriske apiksabanstudiene ble STA® Liquid Anti-Xa-apiksaban-analysen brukt. Resultater fra disse studiene indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og anti-faktor Xa-aktivitet (AXA) er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av FXa.

På alle vektnivåer fra 9 til ≥ 35 kg i studie CV185155 varierte det geometriske gjennomsnittet (% CV) for AXA min og AXA maks mellom 27,1 (22,2) ng/ml og 71,9 (17,3) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (% CV) for C_{minss} og C_{maxss} på 30,3 (22) ng/ml og 80,8 (16,8) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 2,5 mg to ganger daglig.

På alle vektnivåer fra 6 til ≥ 35 kg i studie CV185362 varierte det geometriske gjennomsnittet (% CV) for AXA min og AXA maks mellom 67,1 (30,2) ng/ml og 213 (41,7) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (% CV) for C_{minss} og C_{maxss} på 71,3 (61,3) ng/ml og 230 (39,5) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 5 mg to ganger daglig.

På alle vektnivåer fra 6 til ≥ 35 kg i studie CV185325 varierte det geometriske gjennomsnittet (% CV) for AXA min og AXA maks mellom 47,1 (57,2) ng/ml og 146 (40,2) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (% CV) for C_{minss} og C_{maxss} på 50 (54,5) ng/ml og 144 (36,9) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 5 mg to ganger daglig.

Den forventede steady state-eksponeringen og anti-faktor-Xa-aktiviteten for de pediatriske studiene tyder på at topp-til-bunn-fluktuasjonen i konsentrasjon av apiksaban og AXA-nivåer ved steady state var omtrent 3 ganger (min, maks: 2,65-3,22) i den totale populasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av VTE (VTEp): elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi
Det kliniske programmet for apiksaban ble utformet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av VTE hos et bredt spekter av voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. Totalt 8 464 pasienter ble randomisert i to pivotale, dobbeltblindede, multinasjonale studier hvor apiksaban 2,5 mg gitt oralt to ganger daglig (4 236 pasienter) og enoksaparin 40 mg én gang daglig (4 228 pasienter) ble sammenlignet. Inkludert i denne totalen var 1 262 pasienter (618 i apiksabangruppen) 75 år eller eldre, 1 004 pasienter (499 i apiksabangruppen) med lav kroppsvekt (≤ 60 kg), 1 495 pasienter (743 i apiksabangruppen) med BMI ≥ 33 kg/m^2, og 415 pasienter (203 i apiksabangruppen) med moderat nedsatt nyrefunksjon.

ADVANCE-3-studien inkluderte 5 407 pasienter som gjennomgikk elektiv hofteprotesekirurgi, og ADVANCE-2-studien inkluderte 3 057 pasienter som gjennomgikk elektiv kneprotesekirurgi. Forsøkspersonene fikk enten apiksaban 2,5 mg gitt oralt to ganger daglig (PO BID) eller enoksaparin 40 mg administrert subkutant én gang daglig (SC OD). Den første apiksabandosen ble gitt 12 til 24 timer etter kirurgi, mens enoksaparin ble startet 9 til 15 timer før kirurgi. Både apiksaban og enoksaparin ble gitt i 32-38 dager i ADVANCE-3-studien og i 10-14 dager i ADVANCE-2-studien.

Basert på pasientenes sykehistorie i den undersøkte populasjonen i ADVANCE 3 og ADVANCE 2 (8 464 pasienter), hadde 46 % hypertensjon, 10 % hyperlipidemi, 9 % diabetes, og 8 % koronar hjertesykdom.

Apiksaban viste en statistisk overlegen reduksjon i det primære endepunktet, en kombinasjon av alle VTE / alle dødsårsaker, og i det viktigste VTE-endepunktet, en kombinasjon av proksimal DVT, ikke-fatal LE, og VTE-relatert død, sammenlignet med enoksaparin for både elektiv hofte- og kneprotesekirurgi (se tabell 5).

Tabell 5: Effektresultater fra pivotale fase III-studier

Studie	**ADVANCE-3 (hofte)**			**ADVANCE-2 (kne)**		
Studiebehandling Dosering Behandlingsvarighet	Apiksaban 2,5 mg po to ganger daglig 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 35 ± 3 d	p-verdi	Apiksaban 2,5 mg po to ganger daglig 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 12 ± 2 d	p-verdi
Total VTE / alle dødsårsaker						
Antall hendelser/personer	27/1 949	74/1 917		147/976	243/997	
Hendelsesrate	1,39 %	3,86 %	< 0,0001	15,06 %	24,37 %	< 0,0001
Relativ risiko	0,36			0,62		

95 % KI	(0,22, 0,54)			(0,51, 0,74)		
Alvorlig VTE						
Antall hendelser/personer Hendelsesrate	10/2 199 0,45 %	25/2 195 1,14 %	0,0107	13/1 195 1,09 %	26/1 199 2,17 %	0,0373
Relativ risiko 95 % KI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Sikkerhetsendepunktene alvorlig blødning, kombinasjonen av alvorlig og CRNM-blødning, og all blødning, viste tilsvarende rater for pasienter behandlet med apiksaban 2,5 mg sammenlignet med enoksaparin 40 mg (se tabell 6). Alle blødningskriteriene inkluderte blødning på operasjonsstedet.

Tabell 6: Blødningsresultater fra pivotale fase III-studier*

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apiksaban 2,5 mg po to ganger daglig 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg po to ganger daglig 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 12 ± 2 d
Alle som ble behandlet	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Behandlingsperiode[1]				
Alvorlig	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alle	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Postoperativ behandlingsperiode[2]				
Alvorlig	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alle	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Alle blødningskriterier inkluderte blødning på operasjonsstedet
[1] Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med enoksaparin (før kirurgi)
[2] Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med apiksaban (etter kirurgi)

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

I studien med pasienter som gjennomgikk kneprotesekirurgi, ble det i den planlagte behandlingsperioden sett fire tilfeller av LE i apiksaban-armen mot ingen tilfeller i enoksaparin-armen. Det er ikke funnet noen forklaring på dette høyere antallet LE.

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

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

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 voksne pasienter randomisert til en dobbelblindet behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [4,7 %], se pkt. 4.2) eller warfarin (mål for INR 2,0-3,0), og pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 20 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,1 år, gjennomsnittlig $CHADS_2$-score var 2,1, og 18,9 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet med hensyn på det primære endepunktet, som var forebygging av slag (blødende eller iskemisk) og systemisk embolisme (se tabell 7) sammenlignet med warfarin.

Tabell 7: Effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n = 9 120 n (%/år)	**Warfarin n = 9 081 n (%/år)**	**Hasardratio (95 % KI)**	**p-verdi**
Slag eller systemisk embolisme	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Blødende	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolisme	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

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

Apiksaban viste en reduksjon av slag og systemisk embolisme i forhold til warfarin på tvers av de ulike nivåene av senter-TTR. Innenfor den høyeste kvartilen av TTR i henhold til senter, var hasardratio for apiksaban vs. warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigste sekundære endepunktene, alvorlige blødninger og død uansett årsak, ble undersøkt i en forhåndsspesifisert, hierarkisk teststrategi for å kontrollere samlede type 1-feil i studien. Statistisk signifikant overlegenhet ble også oppnådd i de viktigste sekundære endepunktene, for både alvorlige blødninger og død uansett årsak (se tabell 8). Med forbedret monitorering av INR avtar de observerte fordelene med apiksaban sammenlignet med warfarin med hensyn til død uansett årsak.

Tabell 8: Sekundære endepunkter hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n = 9 088 n (%/år)	**Warfarin n = 9 052 n (%/år)**	**Hasardratio (95 % KI)**	**p-verdi**
Blødningsutfall				
Alvorlig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Fatalt	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Alvorlig + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alle	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Andre endepunkter				
Død uansett årsak	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Hjerteinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

*Alvorlige blødninger definert iht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH)-kriterier.
† Klinisk relevant ikke-alvorlig

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

Effektresultatene for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert $CHADS_2$-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var samsvarende med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

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

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert $CHADS_2$-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var samsvarende med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

AVERROES-studien
I AVERROES-studien ble totalt 5 598 voksne pasienter, som ble vurdert som uegnet for VKA av utprøver, randomisert til behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [6,4 %], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA ble gitt én gang daglig med dose på 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) ut ifra utprøvers skjønn. Pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 14 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,9 år, gjennomsnittlig $CHADS_2$-score var 2,0, og 13,6 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand / hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), $CHADS_2$-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), man kunne ikke stole på at pasienten ville følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter / forventede vanskeligheter med å kontakte pasienten i tilfeller hvor doseendringer hastet (11,7 %).

AVERROES ble stoppet tidlig basert på en anbefaling fra den uavhengige "Data Monitoring Committee" på grunn av klar evidens for reduksjon av slag og systemisk embolisme med en akseptabel sikkerhetsprofil.

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

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet med hensyn på det primære endepunktet, som var forebygging av slag (blødende, iskemisk eller uspesifisert) eller systemisk embolisme (se tabell 9) sammenlignet med ASA.

Tabell 9: Viktige effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n = 2 807 n (%/år)	**ASA n = 2 791 n (%/år)**	**Hasardratio (95 % KI)**	**p-verdi**
Slag eller systemisk embolisme*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Blødende	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolisme	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Slag, systemisk embolisme, hjerteinfarkt eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Hjerteinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vaskulær død	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Død uansett årsak†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Vurdert ved sekvensiell testingsstrategi designet for å kontrollere samlede type I-feil i studien.

† Sekundært endepunkt.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i insidensen av alvorlige blødninger mellom apiksaban og ASA (se tabell 10).

Tabell 10: Blødningshendelser hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n = 2 798 n (%/år)	**ASA n = 2 780 n (%/år)**	**Hasardratio (95 % KI)**	**p-verdi**
Alvorlig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniell, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Alvorlig + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

***** Alvorlig blødning definert iht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH)-kriterier.
† Klinisk relevant ikke-alvorlig

NVAF-pasienter med ACS og/eller som gjennomgår PCI
AUGUSTUS, en åpen, randomisert, kontrollert studie med 2 x 2 faktorielt design, inkluderte 4 614 voksne pasienter med NVAF som hadde ACS (43 %) og/eller som gjennomgikk PCI (56 %). Alle pasientene fikk grunnbehandling med en P2Y12-hemmer (klopidogrel: 90,3 %) forskrevet i henhold til lokal standardbehandling.

Pasientene ble randomisert opptil 14 dager etter ACS og/eller PCI til behandling med enten 5 mg apiksaban to ganger daglig (2,5 mg to ganger daglig hvis to eller flere av dosereduksjonskriteriene ble møtt. 4,2 % fikk lavere dose) eller VKA, og til enten ASA (81 mg én gang daglig) eller placebo. Gjennomsnittsalderen var 69,9 år, 94 % av de randomiserte pasientene hadde en CHA_2DS_2-VASc-score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED-score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tiden innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 %, 32 % av tiden var under TTR og 12 % av tiden var over TTR.

Hovedhensikten med AUGUSTUS var å evaluere sikkerheten, der primærendepunktet var ISTH alvorlig blødning eller ISTH CRNM-blødning. Ved sammenligning av apiksaban og VKA forekom det primære sikkerhetsendepunktet ISTH alvorlig eller ISTH CRNM-blødning ved måned 6 hos 241 (10,5 %) og 332 (14,7 %) pasienter i henholdsvis apiksaban-armen og VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82, 2-sidig $p < 0,0001$ for non-inferioritet (ikke-underlegenhet) og $p < 0,0001$ for superioritet (overlegenhet)). Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var lignende mellom apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.
Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet ISTH alvorlig eller ISTH CRNM-blødning ved måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23, 2-sidig $p < 0,0001$).

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

Andre behandlingseffekter ble evaluert som et sekundært mål i studien, med sammensatte endepunkter.

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

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

Pasienter som gjennomgår konvertering
EMANATE, en åpen multisenterstudie, inkluderte 1 500 voksne pasienter som enten var behandlingsnaive for orale antikoagulantia eller som var behandlet i mindre enn 48 timer, og var planlagt for konvertering for NVAF. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell konvertering ble utført etter minst 5 doser med 5 mg apiksaban to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) eller minst 2 timer etter en metningsdose på 10 mg (eller en metningsdose på 5 mg hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) hvis tidligere konvertering var nødvendig. I apiksaban-gruppen fikk 342 pasienter en metningsdose (331 pasienter fikk dosen på 10 mg, og 11 pasienter fikk dosen på 5 mg).

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

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

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

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

AMPLIFY-studien
I AMPLIFY-studien ble totalt 5 395 voksne pasienter randomisert til behandling med apiksaban 10 mg oralt to ganger daglig i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg oralt to ganger daglig i 6 måneder, eller enoksaparin 1 mg/kg subkutant to ganger daglig i minst 5 dager (inntil INR ≥ 2) og warfarin (mål for INR 2,0-3,0) oralt i 6 måneder.

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

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

I studien viste apiksaban seg å være 'non-inferior' (ikke underlegen) i forhold til enoksaparin/warfarin i det kombinerte primære endepunktet bekreftet tilbakevendende symptomatisk VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller VTE-relatert død (se tabell 11).

Tabell 11: Effektresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2 609 n (%)	**Enoksaparin/Warfarin n = 2 635 n (%)**	**Relativ risiko (95 % KI)**
VTE eller VTE-relatert død	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
LE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-relatert død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uansett årsak	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller kardiovaskulær-relatert død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relatert død, eller alvorlig blødning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

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

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

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlig blødning. I studien var apiksaban statistisk overlegen sammenlignet med enoksaparin/warfarin med hensyn på det primære sikkerhetsendepunktet [relativ risiko 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17, 0,55), p-verdi < 0,0001] (se tabell 12).

Tabell 12: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2 676 n (%)	**Enoksaparin/Warfarin n = 2 689 n (%)**	**Relativ risiko (95 % KI)**
Alvorlige	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlige + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Mindre	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

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

AMPLIFY-EXT-studien

I AMPLIFY-EXT-studien ble totalt 2 482 voksne pasienter randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg oralt to ganger daglig, apiksaban 5 mg oralt to ganger daglig, eller placebo i 12 måneder etter å ha fullført 6-12 måneder med innledende antikoagulasjonsbehandling. Av disse deltok 836 pasienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien forut for inkludering i AMPLIFY-EXT-studien.

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

I studien var begge doser av apiksaban statistisk overlegen sammenlignet med placebo for det primære endepunktet symptomatisk, tilbakevendende VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller død uansett årsak (se tabell 13).

Tabell 13: Effektresultater i AMPLIFY-EXT-studien

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

¥ p-verdi < 0,0001

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

† De enkelte personene kunne oppleve mer enn én hendelse og bli representert i begge klassifiseringene

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

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger i behandlingsperioden. I studien var insidensen av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det

var ingen statistisk signifikant forskjell i insidensen av alvorlig + CRNM, mindre, og all blødning, mellom apiksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppene (se tabell 14).

Tabell 14: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien

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

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

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år
Studie CV185325 var en randomisert, aktivt kontrollert, åpen multisenterstudie med apiksaban for behandling av VTE hos pediatriske pasienter. Denne deskriptive effekt- og sikkerhetsstudien inkluderte 217 pediatriske pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling for VTE og forebygging av tilbakevendende VTE; 137 pasienter i aldersgruppe 1 (12 til < 18 år), 44 pasienter i aldersgruppe 2 (2 til < 12 år), 32 pasienter i aldersgruppe 3 (28 dager til < 2 år) og 4 pasienter i aldersgruppe 4 (fødsel til < 28 dager). Indeks VTE ble bekreftet ved bildediagnostikk og ble uavhengig vurdert. Før randomisering ble pasientene behandlet med SOC-antikoagulasjon i opptil 14 dager (gjennomsnittlig (SD) varighet av behandling med SOC-antikoagulasjon før oppstart av studielegemiddel var 4,8 (2,5) dager, og 92,3 % av pasientene ble startet ≤ 7 dager). Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til en alderstilpasset formulering av apiksaban (doser justert for vekt tilsvarende en metningsdose på 10 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 5 mg to ganger daglig hos voksne) eller SOC. For pasienter fra 2 til < 18 år besto SOC av lavmolekylære heparin (LMWH), ufraksjonerte heparin (UFH) eller vitamin K-antagonister (VKA). For pasienter fra 28 dager til < 2 år vil SOC være begrenset til heparin (UFH eller LMWH). Hovedbehandlingsfasen varte i 42 til 84 dager for pasienter i alderen < 2 år og 84 dager for pasienter i alderen > 2 år. Pasienter i alderen 28 dager til < 18 år som ble randomisert til å få apiksaban, hadde muligheten til å fortsette behandlingen med apiksaban i ytterligere 6 til 12 uker i forlengelsesfasen.

Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av alle bildebekreftede og vurderte symptomatiske og asymptomatiske tilbakevendende VTE og VTE-relatert død. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde en VTE-relatert død. Totalt 4 (2,8 %) pasienter i apiksabangruppen og 2 (2,8 %) pasienter i SOC-gruppen hadde minst én bedømt symptomatisk eller asymptomatisk tilbakevendende VTE-hendelse.

Median varighet av eksponering hos 143 behandlede pasienter i apiksabanarmen var 84,0 dager. Eksponeringen oversteg 84 dager hos 67 (46,9 %) pasienter. Det primære sikkerhetsendepunktet, sammensatt av alvorlige blødninger og CRNM-blødninger, ble observert hos 2 (1,4 %) pasienter som

fikk apiksaban vs. 1 (1,4 %) pasient som fikk SOC, med en RR på 0,99 (95 % KI 0,1;10,8). I alle tilfellene dreide dette seg om en CRNM-blødning. Mindre blødninger ble rapportert hos 51 (35,7 %) pasienter i apiksabangruppen og 21 (29,6 %) pasienter i SOC-gruppen, med en RR på 1,19 (95 % KI 0,8; 1,8).

Alvorlig blødning ble definert som blødning som oppfyller ett eller flere av følgende kriterier: (i) fatal blødning, (ii) klinisk synlig blødning forbundet med en reduksjon i Hgb på minst 20 g/l (2 g/dl) i løpet av 24 timer, (iii) blødning som er retroperitoneal, pulmonal, intrakraniell eller på annen måte involverer sentralnervesystemet, og (iv) blødning som krever kirurgisk intervensjon i en operasjonsstue (inkludert intervensjonsradiologi).

CRNM-blødning ble definert som blødning som oppfyller ett eller begge av følgende kriterier: (i) synlig blødning som leder til administrering av et blodprodukt, og som ikke direkte kan tilskrives forsøkspersonens underliggende medisinske tilstand, og (ii) blødning som krever medisinsk eller kirurgisk intervensjon for å gjenopprette hemostase, på annen måte enn i en operasjonsstue.

Mindre blødning ble definert som ethvert synlig eller makroskopisk tegn på blødning som ikke oppfyller kriteriene over for enten alvorlig blødning eller klinisk relevant ikke-alvorlig blødning. Menstruasjonsblødning ble klassifisert som en mindre blødningshendelse snarere enn en klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.

Hos 53 pasienter som gikk inn i forlengelsesfasen og ble behandlet med apiksaban, ble det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk eller asymptomatisk tilbakevendende VTE eller VTE-relatert dødelighet. Ingen pasienter i forlengelsesfasen opplevde en bedømt alvorlig blødning eller en CRNM-blødning. Åtte (8/53; 15,1 %) pasienter i forlengelsesfasen opplevde mindre blødningshendelser.

Det var 3 dødsfall i apiksabangruppen og 1 dødsfall i SOC-gruppen, som alle ble vurdert av utprøveren som ikke-behandlingsrelaterte. Ingen av disse dødsfallene skyldtes en VTE eller blødningshendelse i henhold til vurderingen utført av den uavhengige hendelsesvurderingskomiteen.

Sikkerhetsdatabasen for apiksaban hos pediatriske pasienter er basert på studie CV185325 for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE, supplert med PREVAPIX-ALL-studien og SAXOPHONE-studien for primærprofylakse av VTE, og enkeltdosestudie CV185118. Den omfatter 970 pediatriske pasienter, hvorav 568 fikk apiksaban.

Det finnes ingen godkjent pediatrisk indikasjon for primær profylakse av VTE.

Forebygging av VTE hos pediatriske pasienter med akutt lymfatisk leukemi eller lymfoblastisk lymfom (ALL, LL)
I PREVAPIX-ALL-studien ble totalt 512 pasienter i alderen ≥ 1 til < 18 år med nylig diagnostisert ALL eller LL, som gjennomgikk induksjonskjemoterapi inkludert asparaginase via en innlagt enhet for sentralvenøs tilgang, randomisert 1:1 til åpen tromboseprofylakse med apiksaban eller standardbehandling (uten systemisk antikoagulasjon). Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose- og kroppsvektsbasert regime utformet for å gi eksponeringer som er sammenlignbare med dem sett hos voksne som fikk 2,5 mg to ganger daglig (se tabell 15). Apiksaban ble gitt som 2,5 mg tablett, 0,5 mg tablett eller 0,4 mg/ml mikstur, oppløsning. Median varighet av eksponering i apiksabanarmen var 25 dager.

Tabell 15: Apiksaban-dosering i PREVAPIX-ALL-studien

Vektområde	Doseringsplan
6 til < 10,5 kg	0,5 mg to ganger daglig
10,5 til < 18 kg	1 mg to ganger daglig
18 til < 25 kg	1,5 mg to ganger daglig
25 til < 35 kg	2 mg to ganger daglig
≥ 35 kg	2,5 mg to ganger daglig

Det primære effektendepunktet var en sammensetning av bekreftet symptomatisk og asymptomatisk ikke-fatal dyp venetrombose, lungeemboli, cerebral sinusvenetrombose og dødsfall relatert til venøs tromboembolisme. Insidensen av det primære effektendepunktet var 31 (12,1 %) i apiksabanarmen kontra 45 (17,6 %) i standardbehandlingsarmen. Den relative risikoreduksjonen oppnådde ikke signifikans.

Sikkerhetsendepunkter ble vurdert i henhold til ISTH-kriterier. Det primære sikkerhetsendepunktet, alvorlige blødninger, forekom hos 0,8 % av pasientene i hver behandlingsarm. CRNM-blødning forekom hos 11 pasienter (4,3 %) i apiksabanarmen og 3 pasienter (1,2 %) i standardbehandlingsarmen. Den vanligste CRNM-blødningshendelsen som bidro til behandlingsforskjellen, var epistaksis av lett til moderat intensitet. Mindre blødningshendelser forekom hos 37 pasienter i apiksabanarmen (14,5 %) og 20 pasienter (7,8 %) i standardbehandlingsarmen.

Forebygging av tromboembolisme (TE) hos pediatriske pasienter med medfødt eller ervervet hjertesykdom

SAXOPHONE var en randomisert 2:1, åpen, sammenlignende multisenterstudie av pasienter i alderen 28 dager til < 18 år med medfødt eller ervervet hjertesykdom som trenger antikoagulasjon. Pasientene fikk enten apiksaban eller standardbehandling med tromboseprofylakse med en vitamin K-antagonist eller lavmolekylært heparin. Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose-, kroppsvektsbasert regime utformet for å gi eksponeringer som er sammenlignbare med dem sett hos voksne som fikk en dose på 5 mg to ganger daglig (se tabell 16). Apiksaban ble gitt som 5 mg tablett, 0,5 mg tablett eller 0,4 mg/ml mikstur, oppløsning. Gjennomsnittlig varighet av eksponering i apiksabanarmen var 331 dager.

Tabell 16: Apiksaban-dosering i SAXOPHONE-studien

Vektområde	Doseringsplan
6 til < 9 kg	1 mg to ganger daglig
9 til < 12 kg	1,5 mg to ganger daglig
12 til < 18 kg	2 mg to ganger daglig
18 til < 25 kg	3 mg to ganger daglig
25 til < 35 kg	4 mg to ganger daglig
≥ 35 kg	5 mg to ganger daglig

Det primære sikkerhetsendepunktet, en sammensetning av bekreftet blødning med ISTH-definisjonene alvorlig og CRNM, forekom hos 1 (0,8 %) av 126 pasienter i apiksabanarmen og 3 (4,8 %) av 62 pasienter i standardbehandlingsarmen. De sekundære sikkerhetsendepunktene bekreftede alvorlige, CRNM- og alle blødningshendelser hadde lignende insidens i begge behandlingsarmene. Det sekundære sikkerhetsendepunktet legemiddelseponering som følge av bivirkning, intolerabilitet eller blødning, ble rapportert hos 7 (5,6 %) personer i apiksabanarmen og 1 (1,6 %) person i standardbehandlingsarmen. Ingen pasienter i noen av behandlingsarmene opplevde en tromboembolisk hendelse. Det var ingen dødsfall i noen av behandlingsarmene.

Denne studien var prospektivt utformet for deskriptiv effekt og sikkerhet på grunn av forventet lav insidens av TE og blødningshendelser i denne populasjonen. En klar nytte-/risikovurdering kunne ikke fastslås på grunn av den observerte lave insidensen av TE i denne studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder apiksaban i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av venøs tromboembolisme (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon
Apiksaban absorberes raskt og når maksimal konsentrasjon (C_{maks}) ca. 2 timer etter administrering av en enkeltdose.

Distribusjon
Plasmaproteinbinding hos voksne er rundt 87 %. Distribusjonsvolumet (Vss) er rundt 21 liter.

Det foreligger ingen data om apiksabans plasmaproteinbinding spesifikt for den pediatriske populasjonen.

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

Hos voksne har apiksaban en total clearance på rundt 3,3 l/t og halveringstid på rundt 12 timer. Hos pediatriske pasienter har apiksaban en total tilsynelatende clearance på ca. 3,0 l/t.

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

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

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

Hos personer med terminal nyresvikt (ESRD), var AUC for apiksaban økt med 36 % når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble administrert umiddelbart etter hemodialyse, sammenlignet med hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Hemodialyse, startet 2 timer etter inntak av en enkeltdose apiksaban 5 mg, reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos disse personene med ESRD, tilsvarende en apiksaban-dialyseclearance på 18 ml/min. Det er derfor usannsynlig at hemodialyse er en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Hos pediatriske pasienter i alderen ≥ 2 år er alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som en estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) mindre enn 30 ml/min/1,73 m^2 kroppsoverflateareal (BSA). I studie CV185325, hos pasienter i alderen under 2 år, er terskelverdiene som definerer alvorlig nedsatt nyrefunksjon etter kjønn og postnatal alder oppsummert i tabell 17 under; hver av dem tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 BSA for pasienter i alderen ≥ 2 år.

Tabell 17: Terskelverdier for eGFR for deltakelse i studie CV185325

Postnatal alder (kjønn)	Referanseområde for GFR (ml/min/1,73 m^2)	eGFR-terskelverdi for deltakelse*
1 uke (gutter og jenter)	41 ± 15	≥ 8
2-8 uker (gutter og jenter)	66 ± 25	≥ 12
> 8 uker til < 2 år (gutter og jenter)	96 ± 22	≥ 22
2-12 år (gutter og jenter)	133 ± 27	≥ 30
13-17 år (gutter)	140 ± 30	≥ 30
13-17 år (jenter)	126 ± 22	≥ 30

*Terskelverdi for deltakelse i CV185325-studien, der estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ble beregnet i henhold til den oppdaterte Bedside Schwartz-ligningen (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne protokollbestemte terskelen tilsvarte eGFR-verdien hvor en potensiell pasient med lavere verdier enn dette ble ansett å ha «utilstrekkelig nyrefunksjon» som utelukket deltakelse i studie CV185325. Hver terskel ble definert som en eGFR < 30 % av 1 standardavvik (SD) under GFR-referanseområdet for alder og kjønn. Terskelverdiene for pasienter i alderen < 2 år tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, som er den konvensjonelle definisjonen av alvorlig nyresvikt hos pasienter i alderen > 2 år.

Pediatriske pasienter med glomerulær filtrasjonsrate ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 deltok ikke i studie CV185325, selv om de med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m^2 BSA) var kvalifisert. Basert på data fra voksne og begrensede data fra alle pediatriske pasienter behandlet med apiksaban, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pediatriske pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Apiksaban er ikke anbefalt til pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kjønn
Eksponering for apiksaban var omtrent 18 % høyere hos kvinner enn hos menn.

Kjønnsforskjeller i farmakokinetiske egenskaper ble ikke undersøkt hos pediatriske pasienter.

Etnisk opprinnelse og folkegruppe
Resultatene fra fase I-studier viste ingen tydelig forskjell i farmakokinetikken til apiksaban mellom hvite / personer av kaukasisk opprinnelse, asiater og mørkhudede / personer av afrikansk opprinnelse. Funnene fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter som fikk apiksaban, var generelt samsvarende med fase I-resultatene.

Forskjeller i farmakokinetiske egenskaper relatert til etnisk opprinnelse og folkegruppe ble ikke undersøkt hos pediatriske pasienter.

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

Administrering av apiksaban til pediatriske pasienter er basert på et fastdoseregime etter vekt.

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

Tilsvarende indikerer resultatene fra den pediatriske FK/FD-vurderingen av apiksaban et lineært forhold mellom apiksabankonsentrasjon og AXA. Dette stemmer overens med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Laktose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Triacetin
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Gjennomsiktige PVC/PE/PVdC-aluminiumblistere: 3 år

Hvit HDPE-boks med hvitt, barnesikret PP-skrulokk: 3 år

Hvit HDPE-boks med hvitt, barnesikret PP-skrulokk og inkludert bomull: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige PVC/PE/PVdC-aluminium-endoseblistere i pakninger som inneholder 10x1, 14x1, 20x1, 30x1, 56x1, 60x1, 100x1, 120x1, 168x1 og 200x1 filmdrasjerte tabletter.

Hvit HDPE-boks med hvitt, barnesikret PP-skrulokk som inneholder 100, 180, 200 og 500 filmdrasjerte tabletter.

Hvit HDPE-boks med hvitt, barnesikret PP-skrulokk og inkludert bomull som inneholder 100, 180, 200 og 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12910

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. oktober 2020
Dato for siste fornyelse: 21. oktober 2025

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2026