1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Sandoz 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban. (apixaban.)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver 2,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 48 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)
Gul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett som er gravert "AX" på den ene siden og "2,5" på den andre siden og som har en diameter på 5,7 – 6,5 mm.

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-valvulært 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 må vurdere den potensielle nytten av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse, så vel som risikoen for post-kirurgisk blødning når man bestemmer tid for administrasjon innenfor dette tidsvinduet.

Hos pasienter som har gjennomgått elektiv 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-valvulært atrieflimmer (NVAF)
Anbefalt dose apiksaban er 5 mg tatt oralt to ganger daglig.

Dosereduksjon
Anbefalt dose av 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 to ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig eller med en annen antikoagulant, som angitt i tabell 1 nedenfor (se også pkt. 5.1).

Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTEt)

	Doseringsplan	Maksimal døgndose
Behandling av DVT eller LE	10 mg to ganger daglig i de 7 første dagene	20 mg
	etterfulgt av 5 mg to ganger daglig	10 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og/eller	2,5 mg to ganger daglig	5 mg

LE etter fullført 6 måneders behandling av DVT eller LE		

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

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter
Behandling med apiksaban til pediatriske pasienter 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 initial parenteral antikoagulasjonsbehandling)

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

Apixaban Sandoz er ikke egnet til pediatriske pasienter som veier < 35 kg. For pediatriske pasienter som veier < 35 kg, se preparatomtalen for apiksaban granulat i kapsler som åpnes og apiksaban drasjert granulat i doseposer.

Basert på retningslinjer for VTE-behandling i den pediatriske populasjonen, skal varigheten av den samlede behandlingen tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelen med 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 fortsette med inntaket av den vanlige dosen to ganger daglig som anbefalt den påfølgende dagen.

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

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

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

Det er 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), for 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 ovenfor). Dersom det ikke foreligger 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), for 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 ikke-valvulært atrieflimmer (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 på 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 Sandoz 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).

Det 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 forhøyet nivå av leverenzymene alaninaminotransferase (ALAT)/aspartataminotransferase (ASAT) > 2 x ULN eller total bilirubin ≥ 1,5 x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Apixaban Sandoz skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med Apixaban Sandoz skal det utføres en leverfunksjonstest.

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 når de gjennomgår kateterablasjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

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

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 (TEE) eller computertomografi (CT)) før elektrokonvertering, 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 elektrokonvertering 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* ovenfor).

Dersom elektrokonvertering 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 apiksaban to ganger daglig dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor). Metningsdosen skal administreres minst 2 timer før elektrokonvertering (se pkt. 5.1).

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

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Apixaban Sandoz 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 Sandoz anbefales derfor ikke til bruk hos nyfødte og 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 Apixaban Sandoz 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 Sandoz skal svelges med vann, med eller uten mat.

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ene) 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 alvorlig blødning. Dette kan inkludere eksisterende eller nylig gastrointestinal ulcerasjon, forekomst av ondartede svulster 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 forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH er gitt i doser som gjør det mulig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt 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. Det anbefales å brukes med forsiktighet ved tilstander der det er økt blødningsrisiko. Behandlingen med apiksaban skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig overvåking 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. 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 (PCCs) 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 serotonin-reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin/noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIer) eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

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 mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban.

I en klinisk studie på 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 på 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 ISTH-blødning (International Society on Thrombosis and Hemostasis) eller CRNM-blødning (Clinically Relevant Non-Major) fra 16,4 % per år til 33,1 % per år hos pasienter behandlet med apiksaban (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie på høyrisikopasienter med postakutt koronarsyndrom uten atrieflimmer, karakterisert av flere kardiale eller ikke-kardiale komorbiditeter, som brukte ASA eller kombinasjonen av ASA og klopidogrel, ble en signifikant økning i risiko for alvorlig ISTH-blødning rapportert for apiksaban (5,13 % per år) sammenlignet med placebo (2,04 % per år).

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

Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag
Det er begrenset erfaring ved 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. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer). Behandling med DOAKer kan 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 er uakseptabel.

Apiksaban skal seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer med lav risiko for blødning. Dette inkluder prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som enkelt kan håndteres.

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, skal forsiktighet utvises og den økte blødningsrisikoen tas i betraktning. Denne blødningsrisikoen skal avveies mot behovet for operasjonen.

Behandling med apiksaban skal gjenopptas så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon, forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig hemostase er etablert (for elektrokonvertering, se pkt. 4.2).

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

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

Spinal/epidural anestesi eller punksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal/epidural anestesi) 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 innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural- eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må undersøkes jevnlig med tanke på 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 nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerte pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Det er ingen klinisk erfaring ved bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural- eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov og basert på generelle FK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 ganger 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 nevroaksial blokade begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av apiksaban ved nevroaksial blokade.

Det finnes ingen tilgjengelige data om tidspunktet for plassering eller fjerning av nevroaksialkateter 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 under disse kliniske forholdene.

Pasienter med aktiv kreft
Pasienter med aktiv kreft kan ha større risiko for både venøs tromboembolisme og blødninger. Når apiksaban vurderes til behandling av DVT eller LE (VTEt) hos kreftpasienter, skal nytte/risiko nøye vurderes (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), og dette kan føre til økende blødningsrisiko. For 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 av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Da det ikke er klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller hos pasienter som gjennomgår dialyse, er apiksaban derfor ikke anbefalt (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).

Dessuten skal samtidig administrering av apiksaban og ASA hos eldre pasienter utføres med forsiktighet på grunn av en potensielt høyere blødningsrisiko.

Kroppsvekt
Hos voksne kan lav kroppsvekt (< 60 kg) øke blødningsrisikoen (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).

Det 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 forhøyet nivå av leverenzymene ALAT/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. 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban skal det utføres en leverfunksjonstest.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Interaksjon med induktorer av både cytokrom P450 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp) Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med sterke 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 fordoble apiksabaneksponeringen (se pkt. 4.5) eller mer når tilleggsfaktorer som forhøyet apiksabaneksponering (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er til stede.

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

Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp
Samtidig bruk av apiksaban og sterke 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 sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp, sammenlignet med apiksaban alene.

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

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

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

Det foreligger ingen kliniske data for pediatriske pasienter som samtidig får systemisk behandling med sterke 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 underlagt høy grad av variabilitet (se pkt. 5.1).

Informasjon om hjelpestoffer
Apixaban Sandoz inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Apixaban Sandoz inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte 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 og ketokonazol (400 mg én gang daglig), som er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling i gjennomsnittlig AUC for apiksaban og 1,6 ganger økning i gjennomsnittlig C_{max} for apiksaban.

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

Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, (f.eks. amiodaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproksen, verapamil) er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad. Ingen dosejustering er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere som ikke anses som sterke hemmere. 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_{max} for apiksaban. Naproksen (500 mg enkeltdose), en hemmer av P-gp, men ikke hemmer av CYP3A4, førte til 1,5 ganger økning og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig), en hemmer av P-gp og en sterk hemmer av CYP3A4, førte til 1,6 ganger økning og 1,3 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban.

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

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

Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRIer/SNRIer og NSAIDs
På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert, unntatt under spesifikke forhold ved bytte av behandling med antikoagulant, når UFH er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralt venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

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

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

Samtidig administrasjon av apiksaban og klopidogrel (75 mg én gang daglig) eller med kombinasjonen av 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 blødningstidsmønster (template bleeding time), eller ytterligere hemming av blodplateaggregasjon, sammenlignet med administrasjon av antiblodplatemidler 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 økning og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max}, for apiksaban. Tilsvarende økninger i koagulasjonstester ble observert for apiksaban. Ingen forandringer ble observert på 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 gitt samtidig med SSRIer/SNRIer, NSAIDs, 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 og apiksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk betydelige blødningshendelser hos de 12 pediatriske pasientene som samtidig ble 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 og atenolol 100 mg hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apiksaban.
Etter samtidig administrasjon av de to legemidlene var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban 15 % og 18 % lavere enn når det ble administrert alene. Administrasjonen av apiksaban 10 mg med famotidin 40 mg hadde ingen effekt på AUC eller C_{max} 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 av 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. Derfor forventes det 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 personer, 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_{max} 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_{max} 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 for 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 apiksaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til 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 utskilt i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for et diende barn 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 som fikk apiksaban, viste ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apixaban Sandoz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten til apiksaban hos voksne har blitt undersøkt i 7 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, neseblødning og hematom (se tabell 3 for bivirkningsprofil og forekomst ved indikasjon).

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

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

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

Bivirkningstabell
Tabell 3 viser bivirkninger rangert etter organklassesystem og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/ 1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data) hos voksne for VTEp, NVAF og VTEt og hos pediatriske pasienter fra 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 kneprotesekirurgi (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 tilbakevendende DVT og LE (VTEt) hos voksne pasienter**	**Behandling av VTE og forebygning 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				
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige‡
Pruritus	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				
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Karsykdommer				
Blødning, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Intra-abdominal 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

Blødning i luftveiene	Ikke kjent	Sjeldne	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer				
Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Blødende hemoroider	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i munn	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Sjeldne	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Ikke kjent	Sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier				
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalinfosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Forhøyet gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Forhøyet alanin-aminotransferase	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer				
Utslett	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, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige[§]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Blødning på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

Undersøkelser				
Okkult blod positiv	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødning etter operasjon (inkludert hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematom på snittstedet), operasjonsblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Traumatisk blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

* Det var ingen tilfeller av generell kløe (pruritus) i CV185057 (langtids forebygging av VTE)
† Termen "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle og intraspinale blødninger (dvs. blødende hjerneslag eller putaminal, cerebellar, intraventrikulær eller subdural blødning).
‡ Inkluderer anafylaktisk reaksjon, legemiddeloverfølsomhet og overfølsomhet.
§ Omfatter kraftige menstruasjonsblødninger, intermenstruelle blødninger og vaginalblødninger.

Bruken 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 posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad kan variere i forhold til område og grad eller blødningsomfanget (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon
Sikkerheten til apiksaban er undersøkt i 1 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 eksponering 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 anafylakse (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 som var 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 må 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 medførte apiksaban administrert oralt hos friske voksne personer i doser opptil 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig i 7 dager eller 50 mg én gang daglig i 3 dager), ingen kliniske relevante bivirkninger.

Administrasjon av aktivt kull hos friske voksne personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban, reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen innvirkning på C_{max}. Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administert alene, til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Aktivt kull kan derfor vurderes ved behandling av overdose eller utilsiktet inntak av apiksaban.

Hemodialyse reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble gitt oralt. Hemodialyse anses derfor ikke som 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 (PCCs) 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 oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat hos friske personer. 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 personer som får 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, administrering av PCC eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes.

Dersom det foreligger 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-hemmer, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme
Apiksaban er en potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Den krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Apiksaban hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, samt 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 blodpropp. Prekliniske studier av apiksaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt ved forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Farmakodynamiske effekter
De farmakodynamiske effektene til apiksaban gjenspeiler virkningsmekanismen (faktor Xa-hemming). Som et resultat av faktor Xa-hemming, forlenger apiksaban koagulasjonstestene 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 underlagt 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 som fremgår av reduksjon i enzymaktiviteten til faktor Xa i flere kommersielle "anti-faktor Xa-kits", resultatene varierer imidlertid fra et kit til et annet. Data fra kliniske studier blant 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 maksimal plasmakonsentrasjon. 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-aktivitet 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 nedenfor viser beregnet eksponering ved steady-state samt anti-faktor Xa-aktivitet for hver indikasjon for voksne. Hos pasienter som tar apiksaban for forebygging av VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, viser resultatene en fluktuasjon som tilsvarer en toppkonsentrasjon som er mindre enn 1,6 ganger bunnkonsentrasjonen. Hos pasienter med ikke-valvulært atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene en fluktuasjon som

tilsvarer en toppkonsentrasjon som er mindre enn 1,7 ganger bunnkonsentrasjonen. Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene en fluktuasjon som tilsvarer en toppkonsentrasjon som er mindre enn 2,2 ganger bunnkonsentrasjonen.

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

	Apiks. C_{max} (ng/ml)	**Apiks. C_{min} (ng/ml)**	**Apiks. Anti-faktor Xa-aktivitet maks (IU/ml)**	**Apiks. Anti-faktor Xa-aktivitet min (IU/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]

* Populasjonsbasert dosejustering ved 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 apiksaban-eksponering kan bidra til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdose og akuttkirurgi.

Pediatrisk populasjon

I de pediatriske apiksabanstudiene ble STA® Liquid Anti-Xa-apiksabananalysen 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 faktor Xa.

På alle vektnivåer 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 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 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 steady state-topp-til-bunn-fluktuasjonen i konsentrasjon av apiksaban og AXA-nivåer 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 8464 pasienter ble randomisert i to pivotale, dobbeltblinde, multinasjonale studier hvor apiksaban 2,5 mg gitt oralt to ganger daglig (4236 pasienter) og enoksaparin 40 mg én gang daglig (4228 pasienter) ble sammenlignet. Inkludert i denne totalen var 1262 pasienter (618 i apiksabangruppen) 75 år eller eldre, 1004 pasienter (499 i apiksabangruppen) med lav kroppsvekt (≤ 60 kg), 1495 pasienter (743 i apiksabangruppen) med BMI ≥ 33 kg/m^2, og 415 pasienter (203 i apiksabangruppen) med moderat nedsatt nyrefunksjon.

ADVANCE-3-studien inkluderte 5407 pasienter som gjennomgikk elektiv hofteprotesekirurgi, og ADVANCE-2 studien inkluderte 3057 pasienter som gjennomgikk elektiv kneprotesekirurgi. Personene 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 12-24 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 pasientens medisinske historie i den undersøkte populasjonen i ADVANCE 3 og ADVANCE 2 (8464 pasienter), hadde 46 % hypertensjon, 10 % hyperlipidemi, 9 % diabetes og 8 % koronar hjertesykdom.

Apiksaban viste en statistisk større reduksjon i det primære endepunktet, en kombinasjon av alle VTE/alle dødsårsaker, og i det viktige 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 Dose Behandlingens varighet	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 Hendelsesrate	27/1 949 1,39%	74/1 917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	< 0,0001
Relativ risiko 95 % KI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (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 behandlede	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Behandlingsperiode [1]				
Alvorlig	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatalt	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%)
Fatalt	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 blødningskriteriene 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)

Total insidens av bivirkninger i form av blødning, anemi og unormale transaminaser (f.eks. ALAT-nivå) 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 hadde gjennomgått kneprotesekirurgi, ble det i behandlingsperioden sett 4 tilfeller av LE i apiksabangruppen mot ingen tilfeller i enoksaparingruppen. Det er ikke funnet noen forklaring på dette høyere antallet LE.

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

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

ARISTOTLE-STUDIEN
I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 voksne pasienter randomisert til en dobbelblind 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 område 2,0-3,0). 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 tidlige hatt slag eller TIA.

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

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

	Apiksaban N = 9120 n (%/år)	**Warfarin N = 9081 n (%/år)**	**Risikoforhold (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)	
Blødning	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 prosent av tid i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 66 %.

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

De viktigste sekundære endepunktene for alvorlig blødning og død av uansett årsak, ble undersøkt i en forhåndsspesifisert, rangert teststrategi for å kontrollere samlede type 1-feil i studien. Statistisk signifikant overlegenhet ble også oppnådd i de viktigste sekundære endepunktene for både alvorlig blødning og død av uansett årsak (se tabell 8). Med forbedret overvåking 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 = 9088 n (%/år)	**Warfarin N = 9052 n (%/år)**	**Risikoforhold (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	2356 (18,1)	3060 (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)	

***** Alvorlig blødning definert iht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

Samlet seponeringsrate 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 av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes, var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

Insidensen av alvorlig gastrointestinal ISTH-blødning (inkludert øvre GI, lavere GI og rektalblødning) var 0,76 %/år med apiksaban og 0,86 %/år med warfarin.

Resultatene for alvorlig blødning i forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert $CHADS_2$-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes, var forenlig med resultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

AVERROES-STUDIEN
I AVERROES-studien ble totalt 5598 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 i dose på 81 mg dose (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) på bakgrunn av 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 tidlige 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 %), CHADS2-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3%), pasienten ville sannsynligvis ikke følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) samt vanskeligheter / forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfeller hvor doseendring hastet (11,7 %).

AVERROES ble stoppet tidlig på bakgrunn på en anbefaling fra den uavhengige "Data Monitoring Committee" på grunn av klare beviser for reduksjon av slag og systemisk embolisme med en akseptert sikkerhetsprofil.

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

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet med hensyn til det primære endepunktet for 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 = 2807 n (%/år)	**ASA N = 2791 n (%/år)**	**Risikoforhold* (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)	
Blødning	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 testing designet for å kontrollere samlede type I-feil i studien.
† Sekundært endepunkt.

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

Tabell 10: Tilfeller av blødninger hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban N = 2798 n (%/år)	**ASA N = 2780 n (%/år)**	**Risikoforhold (95 % KI)**	**p-verdi**
Alvorlig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatalt, 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 pasienter som gjennomgår PCI

AUGUSTUS, en åpen, randomisert, kontrollert studie med 2 x 2 faktoriell design, inkluderte 4614 voksne pasienter med NVAF som hadde ACS (43 %) og/eller som gjennomgikk PCI (56 %). Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling 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 CHA2DS2-VASc-score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED-score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tid innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 %, hvor 32 % av tiden var under TTR og 12 % av tiden var over TTR.

Hovedformålet med AUGUSTUS var å evaluere sikkerheten, der primærendepunktet var alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning. Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 241 (10,5 %) og 332 (14,7 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82, 2-sidig $p < 0,0001$ for non-inferiority og $p < 0,0001$ for superiority. Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper, viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var tilsvarende for apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller 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 $p < 0,0001$).

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 sekundære formål i studien, med sammensatte endepunkter.

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

Ved sammenligning av ASA mot 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, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 163 (7,1 %) og 189 (8,2 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Pasienter som gjennomgår elektrokonvertering
EMANATE, en åpen multisenterstudie, inkluderte 1500 voksne pasienter som enten var behandlingsnaive for orale antikoagulantia eller som var behandlet i mindre enn 48 timer, og var

planlagt for elektrokonvertering for NVAF. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell elektrokonvertering 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 elektrokonvertering 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). Død 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.

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 behandlingsgrupper som fikk apiksaban og heparin og/eller VKA i en elektrokonverteringssetting.

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, parallellgruppe, dobbeltblinde, multinasjonale studier med pasienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de viktigste sikkerhets- og effektendepunktene ble bekreftet av en uavhengig blindet komité.

AMPLIFY-STUDIEN
I AMPLIFY-studien ble totalt 5395 voksne pasienter randomisert til behandling med apiksaban 10 mg to ganger daglig oralt i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg to ganger daglig oralt i 6 måneder, eller enoksaparin 1 mg/kg to ganger daglig subkutant i minst 5 dager (inntil INR ≥ 2) og warfarin (måleområde for INR 2,0-3,0) oralt i 6 måneder.

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

For pasienter randomisert til warfarin var gjennomsnittlige tid innenfor terapeutisk område (INR 2,0-3,0) på 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 dårligere) i forhold til enoksaparin/warfarin med hensyn til 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 =2609 n (%)	**Enoksaparin / warfarin N = 2635 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 VTE-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 dårligere) sammenlignet med enoksaparin/warfarin (p-verdi < 0,0001)

Apiksabans effekt ved 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, samt tidligere parenteral bruk av heparin var generelt konsistent.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlig blødning. I studien var apiksaban statistisk bedre enn enoksaparin/warfarin for 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=2676 n (%)	**Enoksaparin / warfarin N = 2 689 n (%)**	**Relativ risiko (95 % KI)**
Alvorlig	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlig + 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 enn i enoksaparin/warfarin-gruppen. Bekreftet alvorlig gastrointestinal ISTH-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 2482 voksne pasienter randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig oralt, apiksaban 5 mg to ganger daglig oralt, eller placebo i 12 måneder etter å ha fullført
6 til 12 måneder med innledende antikoagulasjonsbehandling. Av disse deltok 836 pasienter (33,7 %) AMPLIFY-studien forut for inkludering i AMPLIFY-EXT-studien.

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

I studien var begge doser av apiksaban statistisk bedre enn placebo med hensyn til 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)**	**Apiks 2,5 mg vs. placebo**	**Apiks 5,0 mg vs. placebo)**
	n (%)				
Tilbakevendende 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)		
Tilbakevendende 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)
Tilbakevendende VTE eller CV-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)

† Enkelte personer kunne oppleve mer enn én hendelse og bli representert i begge klassifiseringene

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

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlig blødning i behandlingsperioden. I studien var insidensen av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i insidens 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)	**Apiks 2,5 mg vs. placebo)**	**Apiks 5,0 mg vs. placebo)**
	n (%)				
Alvorlig	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Alvorlig + 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 alvorlig gastrointestinal ISTH-blødning oppstod hos én (0,1 %) apiksabanbehandlet 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 fra 28 dager til < 18 år

Studie CV185325 var en randomisert, aktivt kontrollert, åpen multisenterstudie av 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 vurdert av en uavhengig instans. Før randomisering ble pasientene behandlet med SOC-antikoagulasjon i opptil 14 dager (gjennomsnittlig (SD) varighet av behandling med SOC-antikoagulasjon før oppstart av studiebehandlingen 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 og < 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 bekreftet 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 mot 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 blødninger ble definert som blødninger som oppfyller ett eller flere av følgende kriterier: (i) fatal blødning, (ii) klinisk åpenbar 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-blødninger ble definert som blødninger som oppfyller ett eller begge av følgende kriterier: (i) åpenbar blødning som krever 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 blødninger ble definert som åpenbare eller makroskopiske tegn på blødning som ikke oppfyller kriteriene ovenfor for enten alvorlige blødninger eller klinisk relevante blødninger som ikke er alvorlige blødninger. Menstruasjonsblødning ble klassifisert som en mindre blødning snarere enn en klinisk relevant blødning som ikke er en 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 bekreftet 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 VTE eller blødning 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, samt 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 for åpen tromboseprofylakse med apiksaban eller standardbehandling (uten systemisk antikoagulasjon). Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose- og kroppsvektsbasert regime utformet for å skape 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. Forekomsten av det primære effektendepunktet var 31 (12,1 %) i apiksabanarmen kontra 45 (17,6 %) i standardbehandlingsarmen. Den relative risikoreduksjonen oppnådde ingen signifikans.

Sikkerhetsendepunkter ble bekreftet 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 lett til moderat intensitet av epistaksis. 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, multisenter, sammenlignende studie 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 skape 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: Apiksabandosering 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 ISTH definert som alvorlig, og CRNM-blødning, forekom hos 1 (0,8 %) av 126 pasienter i apiksabanarmen og 3 (4,8 %) av 62 pasienter i standardbehandlingsarmen. De sekundære sikkerhetsendepunktene av bekreftede alvorlige, CRNM- og alle blødningshendelser hadde lignende forekomst i begge behandlingsarmene. Det sekundære sikkerhetsendepunktet av legemiddelseponering som følge av bivirkning, intolerabilitet eller blødning, ble rapportert hos 7 (5,6 %) pasienter i apiksabanarmen og 1 (1,6 %) pasient 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 forekomst av TE og blødningshendelser i denne populasjonen. En endelig nyttevurdering kunne ikke etableres på grunn av den observerte lave forekomsten av TE i denne studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med apixaban 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 tilnærmet 50 % for doser opptil 10 mg. Apiksaban blir raskt absorbert med maksimal konsentrasjon (C_{max}) 3 til 4 timer etter tablettinntak. Inntak med mat påvirker ikke AUC eller C_{max} for apiksaban ved doser på 10 mg. Apiksaban kan tas med eller uten mat.

Apiksaban viser en lineær farmakokinetikk med doseproporsjonal økning av eksponering ved orale doser opptil 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 ~20 % CV og ~30 % CV.

Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst 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 som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos, var C_{max} 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 oppslemmet i 60 ml G5W og gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske personer som fikk en oral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

Basert på den forutsigbare doseproporsjonale 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_{max}) ca. 2 timer etter administrering av en enkeltdose.

Distribusjon
Hos voksne er plasmaproteinbinding omtrent 87 %. Distribusjonsvolumet (Vss) er ca. 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 voskne står utskillelse av apiksaban via nyrene står 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 cirka 3,3 l/t og en halveringstid på cirka 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. Hoveddelen av virkestoffrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten aktivt sirkulerende metabolitter til stede. 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 gjennomsnittlig AUC-verdi som var omtrent 32 % høyere og ingen forskjell i CC_{max}.

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 personer med lett nedsatt (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt (kreatininclearance 30-50 ml/min) og alvorlig nedsatt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nyrefunksjon, økte apiksabans plasmakonsentrasjon (AUC) med henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med personer med normal kreatininclearance. Redusert nyrefunksjon hadde ingen åpenbar effekt på forholdet mellom apiksabans plasmakonsentrasjon og anti-faktor Xa-aktivitet.

Hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for apiksaban med 36 % når en enkeltdose av apiksaban 5 mg ble administrert umiddelbart etter hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hemodialyse, som ble startet 2 timer etter inntak av en enkeltdose av apiksaban 5 mg, reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos ESRD-pasienter, tilsvarende en apiksaban dialyseclearance på 18 ml/min. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Hos pediatriske pasienter ≥ 2 år er alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) mindre enn 30 ml/min/1,73 m^2 kroppsoverflateareal (BSA). I studie CV185325, hos pasienter under 2 år, er terskelverdiene som definerer alvorlig nedsatt nyrefunksjon etter kjønn og postnatal alder oppsummert i tabell 17 nedenfor; 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)**	**Terskelverdi for deltakelse i eGFR***
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 filtrasjonshastighet (eGFR) ble beregnet i henhold til den oppdaterte Schwartz-ligningen (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne protokollbestemte terskelen tilsvarte eGFR-verdien under hvilket en potensiell pasient 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 < 2 år tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, som er den konvensjonelle definisjonen av alvorlig nyresvikt hos pasienter > 2 år.

Pediatriske pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 deltok ikke i studie CV185325, selv om pediatriske pasienter 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 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, ble farmakokinetikk og farmakodynamikk til én enkeltdose av apiksaban 5 mg ikke endret hos personer med redusert leverfunksjon. Endringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignbar mellom personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske personer.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kjønn
Eksponering for apiksaban var nærmere 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 merkbar forskjell i farmakokinetikken til apiksaban mellom pasienter av europeisk opprinnelse, asiater og pasienter av afrikansk opprinnelse. Funnene fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter som fikk apiksaban, var generelt forenlig 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 fast doseringsregime etter vektdifferensiering.

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold
Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet (FK/FD) hos voksne mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og flere FD-endepunkter (anti-faktor Xa-aktivitet [AXA], INR, PT, aPTT) 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 FK/FD-vurderingen av apiksaban hos barn et lineært forhold mellom apiksabankonsentrasjon og AXA. Dette stemmer overens med den tidligere dokumenterte sammenhengen 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, reproduksjons- og utviklingstoksisitet 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 tolkes med forsiktighet ved ekstrapolering til mennesker.

Hos rotter ble det funnet et høyt forhold mellom konsentrasjonen i melk/mordyrets plasma (C_{max} cirka 8, AUC cirka 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport over i melken.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Hydroksypropylcellulose
Makrogol 6000
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistre av alu-PVC/PVdC med 10, 12, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168, 180 og 200 filmdrasjerte tabletter.
Perforerte endoseblistre av alu-PVC/PVdC med 20 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmdrasjerte tabletter.

HDPE/PP-flasker med 200 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13144

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30.07.2021/14.07.2026

10. OPPDATERINGSDATO

13.02.2026