1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Medical Valley 5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg apiksaban.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver 5 mg filmdrasjert tablett inneholder 103 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert
Rosa avlange filmdrasjerte tabletter med en dimensjon på ca. 10 x 5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

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

Behandling av dyp venetrombose (DVT), 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 under 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Dosereduksjon
Anbefalt dose 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 og immobilisering).

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

Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTEt)

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

Varigheten av den samlede behandlingen skal tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelen med 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 under 18 år skal startes etter minst 5 dager med initial parenteral antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

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

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

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

Apixaban Medical Valley er ikke egnet til bruk hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 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.

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

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

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

Det finnes ingen tilgjengelige data for pediatriske pasienter.

Eldre
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

Hos voksne pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende anbefalinger:
- ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig (se underavsnittet om dosereduksjon ovenfor). Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 15-29 ml/min) gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):
- ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) skal apiksaban brukes med forsiktighet;
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF), skal pasientene motta laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig.

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreatinin-clearance < 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 Medical Valley er kontraindisert hos voksne pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

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

Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymverdier alaninaminotransferase (ALAT)/aspartataminotransferase (ASAT) > 2 x ULN eller total bilirubin ≥ 1,5 x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal Apixaban Medical Valley brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med Apixaban Medical Valley, skal det utføres en leverfunksjonstest.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av apiksaban hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til under 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 Medical Valley anbefales derfor ikke til bruk hos nyfødte og hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til under 18 år ved andre indikasjoner enn behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

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

Administrasjonsmåte hos voksne og pediatriske pasienter

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjon eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere nåværende eller nylig gastrointestinal ulcerasjon, tilstedeværelse av ondartede 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 risiko for blødninger. Behandlingen med apiksaban skal avbrytes dersom det oppstår alvorlige blødninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

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

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

Interaksjon med andre legemidler som påvirker hemostasen

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og 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 fordel 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 (International Society on Thrombosis and Hemostasis) - eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major) - blødning 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, viste en signifikant økning i risiko for alvorlige ISTH-blødninger ble 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 ekskluderes 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 til å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres.

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes skal forsiktighet utvises, med hensyn til en økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen skal veies opp mot behovet for operasjonen.

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

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

Midlertidig seponering

Seponering av antikoagulantia, inkludert apiksaban, for aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer, øker risikoen for trombose hos pasientene. Avbrytelse av behandling skal unngås og dersom antikoagulasjon med apiksaban må seponeres midlertidig for noen 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. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulige 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 PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose skal utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Som med alle nye antikoagulanter er erfaring med 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 hos kreftpasienter, skal nytte-risiko vurderes nøye (se også pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Voksne
Begrensede kliniske data kan tyde på at plasmakonsentrasjonen av apiksaban er forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) som kan føre til økende blødningsrisiko. For 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 ikke-valvulær atrieflimmer (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).

Det er manglende klinisk erfaring hos pasienter med kreatinin-clearance < 15 ml/min, eller hos pasienter som gjennomgår dialyse, derfor er apiksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Eldre

Økende alder kan øke blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Videre skal samtidig administrering av apiksaban med ASA hos eldre pasienter anvendes med forsiktighet på grunn av en potensiell 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).

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

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

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Interaksjon med hemmere av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp)

Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig mottar 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 forhøyer apiksabaneksponeringen (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er tilstede. 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 med 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 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).

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 Medical Valley inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban med ketokonazol (400 mg én gang daglig) som er en 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_{maks} 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 (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

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

Induktorer av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban og rifampicin, en sterk induktor av både CYP3A4 og P-gp, førte til tilnærmet 54 % og 42 % reduksjon i henholdsvis AUC og C_{maks} for apiksaban. Samtidig bruk av apiksaban med 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 . Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp skal imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og ved forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med 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 er nødvendig for 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) med 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 med 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 og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{maks} 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 sammen med 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 med atenolol 100 mg hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apiksaban. Etter samtidig administrasjon av de to legemidlene var gjennomsnittlig AUC og C_{maks} for apiksaban 15 % og 18 % lavere enn når det ble administrert alene. Administrasjonen av apiksaban 10 mg med famotidin 40 mg hadde ingen effekt på AUC eller C_{maks} for apiksaban..

Effekten av apiksaban på andre legemidler

In vitro-studier av apiksaban viste ingen hemmende effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 (IC50 > 45 μM) og viste svak hemmende effekt på aktiviteten 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_{maks} for digoksin. Apiksaban hemmer derfor ikke P-gp mediert substrattransport.

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

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

Aktivt kull

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier for den pediatriske populasjonen. De ovennevnte interaksjonsdataene ble innhentet hos voksne, og advarslene i avsnitt 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 på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av apiksaban under graviditet.

Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apixaban Medical Valley 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 syv kliniske fase III-studier, hvor mer enn 21000 pasienter var inkludert: mer enn 5 000 pasienter i VTEp-studier, mer enn 11000 pasienter i NVAF-studier og mer enn 4 000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 20 dager, 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

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

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

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

Tabell over bivirkninger

Tabell 3 viser bivirkninger rangert etter organklassesystem og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) hos voksne for 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: Bivirkninger i tabellform

Organklassesystem	**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 forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Overfølsomhet, allergisk ødem og anafylaksi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige‡
Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige*	Vanlige
Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer			
Hjerneblødning†	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Øyesykdommer			
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Karsykdommer			
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Intra-abdominal blødning	Mindre vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Epistakse	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i luftveiene	Sjeldne	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer			

Organklassesystem	**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 forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år**
Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hemoroideblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i munn	Mindre vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier			
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalin fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Økt gamma-glutamyltransferase	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			
Hudutslett	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Alopesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Erythema multiforme	Svært sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Kutan vaskulitt	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Muskeblødning	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier			
Hematuri	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Antikoagulantrelatert nefropati	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige[§]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Blødning på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Undersøkelser			
Okkult blod positiv	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			

Organklassesystem	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 forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødninger etter operasjon (inkludert hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematom på snittstedet), operasjonsblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Traumatisk blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

***** Det var ingen tilfeller av generalisert kløe 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 anafylaksi (vanlig), kløe (vanlig), hypotensjon (vanlig), hematochezi (vanlig), økt aspartataminotransferase (vanlig), alopesi (vanlig) og postoperativ blødning (vanlig) rapportert hyppigere sammenlignet med hos voksne som ble behandlet med apiksaban, men i samme frekvenskategori som de pediatriske pasientene med 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 viste apiksaban administrert oralt hos friske voksne personer i doser opp til 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig (BID) i 7 dager eller 50 mg én gang daglig (OD) i 3 dager) ingen 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 påvirkning på C_{maks}. Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert alene til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer, da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Derfor kan aktivt kull vurderes ved behandling av overdose eller uheldig 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 individer 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 er alvorlig blødning, så 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-hemmere, 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, og protrombinaseaktivitet. Apiksaban har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon,

men hemmer indirekte trombinindusert blodplateggregasjon. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apiksaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Prekliniske studier av apiksaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene til apiksaban reflekterer virkningsmekanismen (faktor Xa-hemming). Som et resultat av faktor Xa-hemming, forlenger apiksaban 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 (AXA) 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 maksimale plasmakonsentrasjoner. Forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmet lineær over et bredt doseområde for apiksaban. Resultater fra pediatriske studier med apiksaban indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og AXA er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av FXa.

Tabell 4 nedenfor viser beregnet steady-state-eksponering og anti-faktor Xa-aktivitet for hver indikasjon for voksne. Hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 1,7 ganger. Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 2,2 ganger.

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

	Apix. C_{maks} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Apix. anti-faktor Xa aktivitet maks (IE/ml)**	**Apix. anti-faktor Xa aktivitet min (IE/ml)**
	Median [5., 95. persentil]			
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 apiksabaneksponering 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 FXa.

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 slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)
Totalt 23 799 voksne pasienter var randomisert i det kliniske programmet (ARISTOTLE: apiksaban vs. warfarin, AVERROES: apiksaban vs. ASA) inkludert 11927 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-valvulær atrieflimmer (NVAF) og én eller flere ytterligere risikofaktorer slik som:

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

ARISTOTLE-studien
I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 voksne pasienter randomisert til en 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 til det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende eller iskemisk) og systemisk embolisme (se tabell 5) sammenlignet med warfarin.

Tabell 5: Effektutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n = 9120 n (%/år)	Warfarin n = 9081 n (%/år)	Hasard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Blødende	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolisme	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

For pasienter som ble randomisert til warfarin var median 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 hasard ratio for apiksaban vs. warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigste sekundære endepunktene for alvorlige blødninger 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 alvorlige blødninger og død av uansett årsak (se tabell 6). Med forbedret monitorering av INR avtar de observerte fordelene med apiksaban sammenlignet med warfarin med hensyn til død uansett årsak.

Tabell 6: Sekundære endepunkter hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien.

	Apiksaban n = 9088 n (%/år)	Warfarin n = 9052 n (%/år)	Hasard ratio (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)	

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

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

Resultatene av effekten 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.

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

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert $CHADS_2$-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte 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 med 81 mg dose (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) ut ifra utprøvers skjønn. Pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 14 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,9 år, gjennomsnittlig $CHADS_2$-score var 2,0 og 13,6 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

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

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

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

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

Tabell 7: Viktige effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n = 2807 n (%/år)	**ASA n = 2791 n (%/år)**	**Hasard ratio (95 % KI)**	**p-verdi**
Slag eller systemisk embolisme*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Blødende	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolisme	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Slag, systemisk embolisme, MI 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 av uansett årsak†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Vurdert av sekvensiell testingsstrategi designet for å kontrollere samlede type I-feil i studien
† Sekundært endepunkt.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom apiksaban og ASA (se tabell 8).

Tabell 8: Tilfeller av blødninger hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien.

	Apiksaban n = 2798 n (%/år)	**ASA n = 2780 n (%/år)**	**Hasard ratio (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

*Alvorlige blødninger definert ihht. "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 × 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 CHA_2DS_2-VASc score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tiden innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 % 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-inferior (ikke underlegenhet) og p < 0,0001 for superior (overlegenhet)). Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var lignende mellom apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.
Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) av pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23, 2-sidig p < 0,0001).

Spesifikt hos pasienter behandlet med apiksaban forekom alvorlig 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 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 %) av 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 konvertering
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 konvertering for NVAF. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell konvertering ble utført etter minst 5 doser med 5 mg apiksaban to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) eller minst 2 timer etter en metningsdose på 10 mg (eller en metningsdose på 5 mg hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) hvis tidligere konvertering var nødvendig. I apiksaban-gruppen fikk 342 pasienter en metningsdose (331 pasienter fikk dosen på 10 mg, og 11 pasienter fikk dosen på 5 mg).

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

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 konverteringssetting.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)
Det kliniske programmet for voksne (AMPLIFY: apiksaban versus enoksaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban versus placebo) ble designet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban for behandling av DVT og/eller LE (AMPLIFY), og utvidet behandling for forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter 6 til 12 måneder med antikoagulasjonsbehandling for DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studiene var randomiserte, parallellgruppe, dobbel-blinde, 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 5 395 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 (målområde 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 gjennomsnittlig tid i 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 i det kombinerte primære endepunktet av bekreftet tilbakevendende symptomatisk VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller VTE-relatert død (se tabell 9).

Tabell 9: Effektresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2609 n (%)	**Enoksaparin/Warfarin n = 2 635 n (%)**	**Relativ risiko (95 % KI)**
VTE- eller VTE-relatert død	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
LE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-relatert død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uansett årsak	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller CV-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)

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

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlig blødning. I studien var apiksaban statistisk bedre enn enoksaparin/warfarin for det primære sikkerhetsendepunktet [relativ risiko 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17, 0,55), P-verdi < 0,0001] (se tabell 10).

Tabell 10: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2676 n (%)	**Enoksaparin/Warfarin n = 2689 n (%)**	**Relativ risiko (95 % KI)**
Alvorlige	15 (0.6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlige + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Mindre	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

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

AMPLIFY-EXT-studien
I AMPLIFY-EXT-studien ble totalt 2 482 voksne pasienter randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg 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 %) i 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 for det primære endepunktet symptomatisk, tilbakevendende VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller død uansett årsak (se tabell 11).

Tabell 11: Effektresultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n = 840)	**5,0 mg (n = 813)**	**(n = 829)**	**Apix 2,5 mg vs. placebo**	**Apix 5,0 mg vs. placebo**
	n (%)				
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 pasienter kunne oppleve mer enn én hendelse, og ble 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 alvorlige blødninger i behandlingsperioden. I studien var forekomsten av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige + CRNM, mindre, og all blødning, mellom apiksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppene (se tabell 12).

Tabell 12: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien

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

Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos én (0,1 %) 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 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 ble 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 hepariner (LMWH), ufraksjonerte hepariner (UFH) eller vitamin K-antagonister (VKA). For pasienter fra 28 dager og < 2 år vil SOC være begrenset til hepariner (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 13). 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 13: 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 epistakse. 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 et 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 14). 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 14: 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, intoleranse 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 apiksaban i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av venøs tromboembolisme (se pkt 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Apiksaban viser en lineær farmakokinetikk med doseproporsjonal økning av eksponering ved orale doser opp til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg viser apiksaban oppløsningsbegrenset absorpsjon med redusert biotilgjengelighet. Eksponeringsparametre for apiksaban viser lav til moderat variabilitet som reflekteres i inter- og intraindividuell variabilitet på henholdsvis ~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_{maks} og AUC henholdsvis 21 % og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

Hos voksne har apiksaban total clearance på rundt 3,3 l/t og halveringstid på rundt 12 timer.

Hos pediatriske pasienter har apiksaban en total tilsynelatende clearance på ca. 3,0 l/t.

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Svekket nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på maksimal konsentrasjonen av apiksaban. Det var en økning i apiksabaneksponering korrelert til redusert nyrefunksjon, vurdert etter målt kreatinin-clearance. Hos individer med lett (kreatinin-clearance 51-80 ml/min), moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min) og alvorlig (kreatinin-clearance 15-29 ml/min) redusert nyrefunksjon økte apiksabans plasmakonsentrasjon (AUC) med henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med individer med normal kreatinin-clearance. 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, 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 15 nedenfor; hver av dem tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 BSA for pasienter i alderen ≥ 2 år.

Tabell 15: 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 hvilken 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 sammenlignbare 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, asiatisk og 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 studert hos pediatriske pasienter.

Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksponering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærmelsesvis 30 % lavere eksponering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærmelsesvis 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 PK/PD-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 melk/maternal plasma-forhold (C_{maks} rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport over i melken.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktose, vannfri
Natriumlaurylsulfat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakket i PVC/PVDC//aluminiumblistere, PVC/PE/PVDC//aluminiumblistere og/eller HDPE-bokser.

Pakningsstørrelse: Blisterpakninger med 14, 16, 20, 28, 32, 56, 60, 100, 105 og 120 filmdrasjerte tabletter; HDPE-bokser med 56, 60, 63, 70, 100, 105, 112, 168, 200, 210, 250 eller 500 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelse med 500 filmdrasjerte tabletter vil kun være tilgjengelig til sykehusbruk og dosedispensering.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15364

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

14.07.2026