

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apixaban Vivanta 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller cirka 52 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Gul, rund (cirka 6 mm i diameter), bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "M" på ena sidan och "2.5" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Profylax mot venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik.

Profylax mot stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAf) med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), ålder ≥ 75 år, hypertoni, diabetes mellitus, symtomatisk hjärtsvikt (NYHA-klass $\geq$ II).

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), och profylax mot recidiverande DVT och LE hos vuxna (se avsnitt 4.4 beträffande hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli).

Pediatrik population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och profylax mot recidiv av VTE hos pediatrika patienter i åldern 28 dagar till yngre än 18 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Profylax mot VTE (VTEp): elektiv höft- eller knäledsplastik hos vuxna

Rekommenderad dos av apixaban är 2,5 mg oralt två gånger dagligen. Den initiala dosen bör tas 12 till 24 timmar efter operation.

Läkare bör, när tidpunkt för behandlingsstart inom ovanstående intervall bestäms överväga de potentiella fördelarna med tidig VTE profylax, så väl som riskerna för post-operativ blödning.

Patienter som genomgår höftledsplastik

Rekommenderad behandlingstid är 32 till 38 dagar.

Patienter som genomgår knäledsplastik

Rekommenderad behandlingstid är 10 till 14 dagar.

Profylax mot stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)

Den rekommenderade dosen av apixaban är 5 mg oralt två gånger dagligen.

Dosreduktion

För patienter med NVAF och som uppfyller minst två av följande kriterier, är den rekommenderade dosen av apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen: ålder ≥ 80 år, kroppsvikt ≤ 60 kg eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).

Långtidsbehandling rekommenderas.

Behandling av DVT och LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE) hos vuxna

Rekommenderad dos av apixaban för behandling av akut DVT och behandling av LE är 10 mg taget peroralt två gånger dagligen under de första 7 dagarna följt av 5 mg två gånger dagligen. I enlighet med tillgängliga medicinska riktlinjer ska kortvarig behandling (minst 3 månader) vara baserad på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering).

Rekommenderad dos av apixaban som profylax mot recidiverande DVT och LE är 2,5 mg taget peroralt två gånger dagligen. När profylax mot recidiverande DVT och LE är indicerad, ska 2,5 mg dosen två gånger dagligen sättas in efter slutförd 6-månadersbehandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen eller med annat antikoagulantium, enligt anvisningarna i tabell 1 nedan (se även avsnitt 5.1).

Tabell 1: Doseringsrekommendation (VTE)

	Doseringsschema	Maximal dagsdos
Behandling av DVT eller LE	10 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarna	20 mg
	följt av 5 mg två gånger dagligen	10 mg
Profylax mot recidiverande DVT och/eller LE efter slutförd 6-månadersbehandling för DVT eller LE	2,5 mg två gånger dagligen	5 mg

Den samlade behandlingstiden ska anpassas individuellt efter att nyttan med behandlingen har vägts omsorgsfullt mot blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

Behandling av VTE och profylax mot recidiv av VTE hos pediatrika patienter

Apixabanbehandling till pediatrika patienter i åldern 28 dagar till yngre än 18 år ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Behandling med apixaban till pediatrika patienter bygger på dosering stegvis enligt kroppsviktsintervaller. Den rekommenderade dosen av apixaban till pediatrika patienter som väger ≥ 35 kg visas i tabell 2.

Tabell 2: Dosrekommendation vid behandling av VTE och profylax mot recidiv av VTE hos pediatrika patienter som väger ≥ 35 kg (efter initial parenteral antikoagulationsbehandling)

Kroppsvikt (kg)	Dagar 1–7		Dag 8 och framåt	
	Doseringsschema	Maximal dagsdos	Doseringsschema	Maximal dagsdos
≥ 35	10 mg två gånger dagligen	20 mg	5 mg två gånger dagligen	10 mg

Se produktresumén för apixaban-granulat i kapslar avsedda att öppnas samt apixaban-granulat i dospåsar gällande pediatrika patienter som väger < 35 kg tillgängliga på marknaden från ett annat läkemedelsföretag.

Baserat på riktlinjerna för VTE-behandling av den pediatrika populationen ska den samlade behandlingstiden anpassas individuellt efter att nyttan med behandlingen vägts omsorgsfullt mot blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

Missad dos för vuxna och pediatrika patienter

En missad morgondos ska tas omedelbart när det upptäcks, och den kan tas tillsammans med kvälldosen. En missad kvälldos kan endast tas under samma kväll, patienten ska inte ta två doser nästa morgon. Patienten ska fortsätta att ta den vanliga dosen två gånger dagligen enligt rekommendationen följande dag.

Övergång

Övergång från parenteral antikoagulationsbehandling till Apixaban Vivanta (och vice versa) kan ske vid nästa schemalagda doseringstillfälle (se avsnitt 4.5). Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt.

Övergång från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Apixaban Vivanta

Då patienter övergår från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Apixaban Vivanta, ska behandlingen med warfarin, eller annan VKA, avslutas och behandlingen med Apixaban Vivanta inledas när INR (international normalized ratio) är < 2 .

Övergång från Apixaban Vivanta till VKA-behandling

Då patienter övergår från Apixaban Vivanta till VKA-behandling ska administreringen av Apixaban Vivanta fortgå i minst 2 dagar efter det att VKA-behandlingen har påbörjats. Efter 2 dagars samtidig administrering av Apixaban Vivanta och VKA, ska INR mätas före nästa schemalagda dos av Apixaban Vivanta. Samtidig administrering av Apixaban Vivanta och VKA ska fortgå tills INR är ≥ 2 .

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter.

Äldre

VTEp och VTE behandling - Ingen dosjustering behövs (se avsnitten 4.4 och 5.2).

NVAF - Ingen dosjustering behövs, om inte patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se stycket *Dosreduktion* i början av avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Vuxna patienter

Hos vuxna patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas följande:

- vid profylax mot VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE), behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

- vid profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) och en ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg, är en dosreduktion nödvändig (se underrubriken Dosreduktion ovan). I avsaknad av andra kriterier för att minska dosen (ålder, kroppsvikt), behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Hos vuxna patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) gäller följande rekommendationer (se avsnitt 4.4 och 5.2):

- vid profylax mot VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet.
- vid profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör den lägre apixabandoseringen på 2,5 mg två gånger dagligen ges.

Apixaban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet hos sådana patienter saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Baserat på data om vuxna och begränsade data om pediatrika patienter (se avsnitt 5.2) behövs ingen dosjustering hos pediatrika patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Apixaban rekommenderas inte till pediatrika patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Apixaban Vivanta är kontraindicerat hos vuxna patienter med leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Det rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Det kan användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Patienter med förhöjda leverenzymvärden alaninaminotransferas (ALAT)/aspartataminotransferas (ASAT) > 2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin $\geq 1,5$ x övre normalgräns var exkluderade i kliniska studier. Därför bör Apixaban Vivanta användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Apixaban Vivanta påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Apixaban har inte studerats hos pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion.

Kroppsvikt

VTEp och VTE behandling - Ingen dosjustering behövs för vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.2).

NVAF - Ingen dosjustering behövs, om inte patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se stycket *Dosreduktion* i början av avsnitt 4.2).

Pediatrik apixabanadministrering baseras på fast dos, stegvis justerad utifrån kroppsviktsintervaller (se avsnitt 4.2).

Kön

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Patienter som genomgår kateterablation (NVAF)

Behandling med apixaban kan fortskrida under kateterablation (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Patienter som genomgår konvertering

Behandling med apixaban kan initieras eller fortskrida hos vuxna NVAF patienter som kan behöva konvertering.

För patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska bilddiagnostik (transesofagal ekokardiografi (TEE) eller datortomografi (CT)) övervägas för att utesluta tromber i vänster förmak innan konvertering i enlighet med etablerade riktlinjer.

För patienter som påbörjar behandling med apixaban bör 5 mg två gånger dagligen ges under minst 2,5 dagar (5 doser) innan konvertering för att säkerställa tillräcklig antikoagulation (se avsnitt 5.1). Dosen bör reduceras till 2,5 mg två gånger dagligen under minst 2,5 dagar (5 doser) om patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se ovan avsnitt *Dosreduktion* och *Nedsatt njurfunktion*).

Om konvertering är nödvändig innan 5 doser apixaban kan ges bör en laddningsdos på 10 mg ges, följt av 5 mg två gånger dagligen. Dosen bör reduceras till en laddningsdos på 5 mg följt av 2,5 mg två gånger dagligen om patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se ovan avsnitt *Dosreduktion* och *Nedsatt njurfunktion*). Laddningsdosen bör ges minst 2 timmar innan konvertering (se avsnitt 5.1).

För alla patienter som genomgår konvertering ska det innan konvertering säkerställas att patienten tagit apixaban enligt ordination. Beslut om initiering och duration av behandling bör ta hänsyn till etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som genomgår konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och akut koronart syndrom (AKS) och/eller perkutan koronarintervention (PCI)

Erfarenheten är begränsad avseende patienter med NVAF som behandlas med den rekommenderade dosen av apixaban i kombination med trombocyttaggregationshämmande medel vid AKS och/eller som genomgår PCI efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt 4.4, 5.1).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för apixaban för pediatrika patienter i åldern 28 dagar till yngre än 18 år har inte fastställts för andra indikationer än behandling av venös tromboembolism (VTE) och profylax mot recidiv av VTE. Inga data finns tillgängliga om nyfödda eller för andra indikationer (se även avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte Apixaban Vivanta till nyfödda eller pediatrika patienter i åldern 28 dagar till yngre än 18 år för andra indikationer än behandling av VTE och profylax mot recidiv av VTE.

Säkerhet och effekt för apixaban för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts för indikationen profylax mot tromboembolism. Tillgänglig information om profylax mot tromboembolism finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt för vuxna och pediatrika patienter

Oral användning.

Apixaban ska intas med vatten, med eller utan föda.

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan apixabantabletterna krossas och lösas upp i vatten, eller i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (G5W), eller i äppeljuice, eller blandas med äppelmos, och omedelbart administreras oralt (se avsnitt 5.2). Alternativt kan apixabantabletterna krossas och lösas upp i 60 ml vatten eller G5W och omedelbart ges genom nasogastrisk sond (se avsnitt 5.2). Krossade apixaban tabletter är stabila i vatten, G5W, äppeljuice och äppelmos i upp till 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 5.2).
- Händelse eller tillstånd som bedöms som en betydande riskfaktor för större blödning. Detta kan inkludera pågående eller nyligen inträffad gastrointestinal ulceration, förekomst av maligna neoplasmer med hög blödningsrisk, nyligen inträffad hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen inträffad intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskuläraneurysm eller omfattande intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Samtidig behandling med något annat antikoagulantium såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin m fl), heparinderivat (fondaparinux m fl), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatranetexilat m fl) förutom vid särskilda omständigheter under byte av antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2), då UFH ges i doser nödvändiga för att bibehålla en central ven- eller artärkateter öppen eller då UFH ges under kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Som med andra antikoagulantia ska patienter som tar apixaban noggrant observeras avseende tecken på blödning. Försiktighet rekommenderas vid tillstånd med ökad blödningsrisk. Administreringen av apixaban bör avbrytas vid svår blödning (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Trots att behandling med apixaban inte kräver rutinmässig laboratorisk övervakning kan ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-test vara användbart i undantagsfall, vid vilka information om apixabanexponering kan vara avgörande för kliniska beslut, såsom vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1).

Ett specifikt läkemedel för reversering (andexanet alfa) som motverkar den farmakodynamiska effekten av apixaban finns tillgängligt för vuxna. Dess säkerhet och effekt har dock inte fastställts hos pediatrika patienter (se produktresumén för andexanet alfa). Transfusion av färskfryst plasma eller administrering av protrombinkomplexkoncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan övervägas. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet av att använda 4-faktors-PCC-läkemedel för att reversera blödning hos pediatrika och vuxna patienter som har fått apixaban.

Interaktioner med andra läkemedel som påverkar hemostasen

På grund av en ökad risk för blödning är samtidig behandling med något annat antikoagulantium kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Vid samtidig behandling med apixaban och trombocyttaggregationshämmande läkemedel ökar risken för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet måste iaktas om patienten samtidigt behandlas med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra.

Efter kirurgi rekommenderas inte samtidig behandling av apixaban med andra trombocyttaggregationshämmare (se avsnitt 4.5).

Hos patienter med förmaksflimmer och tillstånd som kräver mono- eller duoterapi med trombocyttaggregationshämmande, krävs en noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna mot de potentiella riskerna innan denna behandling kombineras med apixaban.

I en klinisk studie på vuxna patienter med förmaksflimmer, ökade samtidig användning av ASA blödningsrisken med apixaban från 1,8 % per år till 3,4 % per år och blödningsrisken med warfarin

från 2,7 % per år till 4,6 % per år. I denna kliniska studie förekom en begränsad (2,1 %) samtidig behandling med en andra trombocyttaggregationshämmande medel (se avsnitt 5.1).

I en klinisk studie ingick patienter med förmaksflimmer med akut koronart syndrom (AKS) och/eller perkutan koronarintervention (PCI) som behandlades med en P2Y₁₂-hämmare, med eller utan ASA, och en oral antikoagulant (antingen apixaban eller VKA) under en planerad behandlingsperiod på 6 månader. Samtidig behandling med ASA ökade risken för större blödning enligt ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) eller kliniskt relevant icke större blödning (CRNM) hos apixabanbehandlade patienter från 16,4 % per år till 33,1 % per år (se avsnitt 5.1).

I en klinisk studie på högriskpatienter efter akut koronart syndrom utan förmaksflimmer, karakteriserade av multipla samtidiga hjärt- och icke hjärtrelaterade sjukdomar, som behandlades med ASA eller kombinationen ASA och klopido­grel, rapporterades en signifikant ökad risk för större blödning enligt ISTH (5,13 % årligen) med apixaban jämfört med placebo (2,04 % per år).

I studie CV185325 rapporterades inga kliniskt viktiga blödningar hos de 12 pediatrika patienterna som samtidigt behandlades med apixaban och ASA ≤ 165 mg dagligen.

Användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke

Erfarenheten är mycket begränsad avseende användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke hos patienter som behandlas med apixaban (se avsnitt 4.5).

Patienter med hjärtklaffprotes

Säkerhet och effekt för apixaban har inte studerats hos patienter med hjärtklaffprotes, med eller utan förmaksflimmer. Därför rekommenderas inte apixaban under dessa förutsättningar.

Apixaban har inte studerats hos pediatrika patienter med hjärtklaffproteser; därför rekommenderas inte användning av apixaban.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat apixaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2- glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Kirurgi och invasiva ingrepp

Apixaban bör sättas ut minst 48 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en måttlig eller hög risk för blödning. Detta innefattar ingrepp varvid sannolikheten för klinisk signifikanta blödningar inte kan uteslutas eller vid vilka risk för blödning är oacceptabel.

Apixaban bör sättas ut minst 24 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en låg risk för blödning. Detta innefattar interventioner varvid eventuell blödning förväntas bli minimal, vid icke-kritiskt område eller vara lättkontrollerad.

Om kirurgi eller invasiva ingrepp inte kan senareläggas, utöva lämplig försiktighet och ta hänsyn till den ökade risken för blödning. Risken för blödning ska värderas mot hur brådskande ingreppet är.

Apixabanbehandlingen bör återupptas så snart som möjligt efter det invasiva ingreppet eller kirur­gin, förutsatt att den kliniska situationen tillåter det samt att adekvat hemostas har uppnåtts (för konvertering se avsnitt 4.2).

För patienter som genomgår kateterablation för förmaksflimmer behöver behandling med apixaban inte avbrytas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Tillfälligt behandlingsavbrott

Då behandlingen med antikoagulantia, inklusive apixaban, avbryts på grund av blödning, inför elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp, utsätts patienten för en ökad risk för trombos. Uppehåll i behandlingen bör undvikas och om antikoagulation med apixaban av någon anledning tillfälligt måste avbrytas bör behandlingen återupptas så snart som möjligt.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punktion

När neuraxialanestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunktion utförs, utsätts patienter som behandlas med antitrombotiska läkemedel för profylax mot tromboemboliska komplikationer, för risken att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativt kvarliggande epiduralkateter eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Kvarliggande epidural eller intratekal kateter måste avlägsnas minst 5 timmar innan den första apixaban-dosen ges. Risken kan också öka av traumatisk eller upprepad epidural- eller spinalpunktion. Patienterna ska övervakas med täta intervall avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domning eller svaghetskänsla i benen, onormal tarm- eller blåsfunktion). Om en neurologisk påverkan noteras krävs omedelbar diagnos och behandling. Innan en neuroaxialintervention inleds ska läkaren väga den potentiella nyttan mot risken för patienter med pågående behandling med antikoagulantia och för patienter som kommer att få antikoagulantia som trombosprofylax.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av apixaban med kvarliggande intratekala eller epidurala katetrar. Ifall det finns ett sådant behov och baserat på generella PK-data för apixaban, bör det vara ett tidsintervall på 20-30 timmar (dvs 2 x halveringstiden) mellan den sista dosen apixaban och avlägsnande av kateter, och minst en dos bör utebli före katetern tas ut. Nästa dos av apixaban kan ges då minst 5 timmar har gått efter det att katetern avlägsnats. Liksom för alla nya antikoagulantia, finns begränsad erfarenhet med neuroaxial blockad och extrem försiktighet rekommenderas därför när apixaban används vid neuraxial blockad.

Det finns inga tillgängliga data om optimala tidpunkten för inläggning eller avlägsnande av neuraxial kateter hos pediatrika patienter under behandling med apixaban. I sådana fall bör apixaban sättas ut och kortverkande parenteral antikoagulationsbehandling övervägas.

Hemodynamiskt instabila patienter med lungembolism eller patienter som behöver trombolys eller pulmonell embolektomi

Apixaban rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungembolism som är hemodynamiskt instabila eller som kan komma att genomgå trombolys eller pulmonell embolektomi eftersom säkerheten och effekten av apixaban inte har fastställts i dessa kliniska situationer.

Patienter med aktiv cancer

Patienter med aktiv cancer kan ha en ökad risk för både venös tromboembolism och blödningar. När apixaban övervägs för behandling av DVT eller LE hos cancerpatienter bör fördelarna noggrant utvärderas mot riskerna (se även avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Vuxna patienter

Begränsade kliniska data tyder på att plasmakoncentrationerna av apixaban ökar hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) vilket kan leda till en ökad

blödningsrisk. Vid profylax mot VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vid profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) och patienter med serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) tillsammans med ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg få en lägre dosering av apixaban på 2,5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Apixaban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet hos sådana patienter saknas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Pediatriska patienter

Pediatriska patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion har inte studerats och ska därför inte ordineras apixaban (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre patienter

Blödningsrisken kan öka i takt med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

Även samtidig behandling med apixaban och ASA bör ske med försiktighet till äldre patienter på grund av en potentiellt högre blödningsrisk.

Kroppsvikt

Hos vuxna kan låg kroppsvikt (< 60 kg) öka risken för blödning (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Apixaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom associerad med koagulationsrubbnings och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Det rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det bör användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B) (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Patienter med förhöjda leverenzymmer ALAT/ASAT > 2 x övre normalgräns eller totalt bilirubin $\geq 1,5$ x övre normalgräns exkluderades från kliniska studier. Därför bör apixaban användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 5.2). Innan behandling med apixaban påbörjas, bör leverfunktionstester utföras.

Apixaban har inte studerats hos pediatriska patienter med nedsatt leverfunktion.

Interaktion med hämmare av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och P-glykoprotein (P-gp)

Användning av apixaban rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-gp, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir). Dessa läkemedel kan öka apixabanexponeringen 2-faldigt (se avsnitt 4.5) eller mer i närvaro av ytterligare faktorer som ökar apixabanexponeringen (t.ex. allvarligt nedsatt njurfunktion).

Det finns inga kliniska data för pediatriska patienter som får samtidig systemisk behandling med starka hämmare av både CYP 3A4 och P-gp (se avsnitt 4.5).

Interaktion med inducerare av både CYP3A4 och P-gp

Samtidig användning av apixaban och starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan leda till en 50-procentig minskning av apixabanexponeringen. I en klinisk prövning på patienter med förmaksflimmer, observerades en minskad effekt och en högre risk för blödning vid samtidig behandling med apixaban och starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp, jämfört med vid behandling med enbart apixaban.

Hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp gäller följande rekommendationer (se avsnitt 4.5):

- vid profylax mot VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik, vid profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och vid profylax mot recidiverande DVT och LE bör apixaban användas med försiktighet,
- vid behandling av DVT och behandling av LE bör apixaban inte användas eftersom effekten kan försämrast.

Det finns inga kliniska data om pediatrika patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP 3A4 och P-gp (se avsnitt 4.5).

Höftfrakturkirurgi

Det finns inga kliniska studier av apixaban som utvärderar säkerhet och effekt hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi. Läkemedlet rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Laboratorievärden

Koagulationstester [t.ex. protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)] påverkas som förväntat av apixabans verkningsätt. De förändringar som observerats i dessa koagulationstester vid den väntade terapeutiska dosen är små och mycket varierande (se avsnitt 5.1).

Information om hjälpämnen

Apixaban Vivanta innehåller laktos. Personer med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hämmare av CYP3A4 och P-gp

Samtidig administrering av apixaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen), en stark hämmare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en fördubbling av genomsnittlig AUC för apixaban och en 1,6-faldig ökning av genomsnittligt C_{max} .

Användning av apixaban rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-gp, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som inte anses som starka hämmare av både CYP3A4 och P-gp (såsom amiodaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproxen och verapamil) förväntas öka plasmakoncentrationen av apixaban i mindre utsträckning. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med mindre potenta hämmare av både CYP3A4 och P-gp. Exempelvis gav diltiazem (360 mg en gång dagligen), som betraktas som en måttlig hämmare av CYP3A4 och en

svag hämmare av P-gp, en 1,4-faldig ökning av genomsnittlig AUC och 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ för apixaban. Naproxen (500 mg, singeldos), en hämmare av P-gp men inte av CYP3A4, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive $C_{\max}$ för apixaban. Klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), en hämmare av P-gp och en stark hämmare av CYP3A4, gav en 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC och en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ för apixaban.

Inducerare av CYP3A4 och P-gp

Samtidig administrering av apixaban och rifampicin, en stark inducerare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en minskning på cirka 54 % respektive 42 % för genomsnittlig AUC och $C_{\max}$ för apixaban. Samtidig användning av apixaban och andra starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. fenytoin, karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av apixaban. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med dessa läkemedel. Däremot ska apixaban användas med försiktighet som profylax mot VTE i samband med elektiv höft- och knäledsplastik, som profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och som profylax mot recidiverande av DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp.

Apixaban rekommenderas inte för behandling av DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp eftersom effekten kan försämrats (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare, SSRI/SNRI och NSAID

På grund av en ökad risk för blödning är samtidig behandling med något annat antikoagulantium kontraindicerad förutom vid särskilda omständigheter under byte av antikoagulationsbehandling, då UFH ges i doser nödvändiga för att bibehålla en central ven- eller artärkateter öppen eller då UFH ges under kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.3).

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg singeldos) och apixaban (5 mg singeldos) observerades en additativ effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten.

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner kunde iakttas när apixaban gavs samtidigt som ASA 325 mg en gång dagligen.

Apixaban administrerat samtidigt som klopido-rel (75 mg en gång dagligen) eller kombinationen klopido-rel 75 mg och ASA 162 mg en gång dagligen eller med prasugrel (60 mg följt av 10 mg en gång dagligen) i fas I-studier visade ingen relevant ökning av blödningstid, eller ytterligare hämning av trombocytaggregation jämfört med administrering av trombocythämmande medel utan apixaban. Ökningen av koagulationsvärden (PT, INR och aPTT) motsvarade effekterna av behandling med enbart apixaban.

Naproxen (500 mg), en hämmare av P-gp, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive $C_{\max}$ för apixaban. Motsvarande öknings observerades i koagulationstester för apixaban. Inga förändringar observerades av naproxens effekt på arakidonsyra-inducerad trombocytaggregation och ingen kliniskt relevant förlängd blödningstid sågs efter samtidig administrering av apixaban och naproxen.

Trots dessa resultat kan det farmakodynamiska svaret vara mer uttalat hos vissa individer då trombocythämmande medel administreras samtidigt med apixaban. Apixaban bör användas med försiktighet vid samtidig behandling med SSRI/SNRI, NSAID, ASA och/eller P2Y₁₂-hämmare, då dessa läkemedel vanligen medför ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av samtidig behandling med andra trombocytaggregationshämmande medel (såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, dipyridamol, dextran eller sulfipyrazon) eller trombolytiska medel. Dessa läkemedel ökar risken för blödningar och rekommenderas inte tillsammans med apixaban (se avsnitt 4.4).

I studie CV185325 rapporterades inga kliniskt viktiga blödningar hos de 12 pediatrika patienterna som samtidigt behandlades med apixaban och ASA $\leq$ 165 mg dagligen.

Övriga samtidiga behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner sågs när apixaban togs samtidigt som atenolol eller famotidin. Samtidig administrering av apixaban 10 mg och atenolol 100 mg hade ingen kliniskt relevant effekt på apixabans farmakokinetiska egenskaper. Efter samtidig administrering av de två läkemedlen var genomsnittlig AUC och $C_{\max}$ för apixaban 15 % respektive 18 % lägre än då apixaban gavs ensamt. Administrering av apixaban 10 mg och famotidin 40 mg hade ingen effekt på AUC eller $C_{\max}$ för apixaban.

Effekt av apixaban på andra läkemedel

In vitro-studier av apixaban visade ingen hämmande effekt på aktiviteten av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) och en svagt hämmande effekt på aktiviteten av CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) vid koncentrationer som ligger signifikant högre än de maximala plasmakoncentrationer som observerats hos patienter. Apixaban inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 vid koncentrationer på upp till $20 \mu M$. Apixaban förväntas därför inte förändra metabolisk clearance av läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av dessa enzymer. Apixaban är inte en signifikant hämmare av P-gp.

I de studier av friska försökspersoner som beskrivs nedan förändrade inte apixaban de farmakokinetiska egenskaperna hos digoxin, naproxen eller atenolol på något avgörande sätt.

Digoxin

Samtidig administrering av apixaban (20 mg en gång dagligen) och digoxin (0,25 mg en gång dagligen), ett P-gp-substrat, påverkade inte AUC eller $C_{\max}$ för digoxin. Apixaban hämmar därför inte P-gp-medierad substrattransport.

Naproxen

Samtidig administrering av singeldoser av apixaban (10 mg) och naproxen (500 mg), ett ofta använt NSAID, hade ingen effekt på AUC eller $C_{\max}$ för naproxen.

Atenolol

Samtidig administrering av en singeldos av apixaban (10 mg) och atenolol (100 mg), en ofta använd betablockerare, hade ingen effekt på farmakokinetiken för atenolol.

Aktivt kol

Administrering av aktivt kol minskar exponeringen av apixaban (se avsnitt 4.9).

Pediatrik population

Läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts i den pediatrika populationen.

Ovan nämnda interaktionsdata erhöles från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska beaktas för den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor med apixaban. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av apixaban under graviditet.

Amning

Det är okänt om apixaban eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölkl. Tillgängliga data från djur har visat att apixaban utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med apixaban med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Studier på djur som doserades med apixaban har inte visat någon påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apixaban har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos vuxna har säkerheten för apixaban studerats i 7 kliniska fas III-studier på mer än 21 000 patienter: mer än 5 000 patienter i VTEp-studier, mer än 11 000 patienter i NVAF-studier och mer än 4 000 patienter i studier av VTE-behandling (VTE), under en total genomsnittlig exponering på 20 dagar, 1,7 år respektive 221 dagar (se avsnitt 5.1).

Vanliga biverkningar var blödning, kontusion, näsblödning och hematom (se tabell 3 för biverkningsprofil och frekvenser per indikation).

I VTEp-studierna uppträdde biverkningar hos totalt 11 % av patienterna behandlade med apixaban 2,5 mg två gånger dagligen. Den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban var 10 % i studierna av apixaban vs enoxaparin.

I NVAF-studierna var den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban 24,3 % i studien av apixaban vs warfarin och 9,6 % i studien av apixaban vs acetylsalicylsyra. I studien av apixaban vs warfarin var incidensen av större gastrointestinala blödningar, enligt ISTH, (inklusive övre GI, lägre GI och rektala blödningar) 0,76 %/år med apixaban. Incidensen av större intraokulära blödningar, enligt ISTH, var 0,18 %/år med apixaban.

I studierna av VTE-behandling var den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban 15,6 % i studien av apixaban vs enoxaparin/warfarin och 13,3 % i studien av apixaban vs placebo (se avsnitt 5.1).

Biverkningstabell

I tabell 3 listas biverkningarna indelade efter organsystemklass och frekvenser enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) för vuxna avseende VTEp, NVAF och VTE samt för pediatrika patienter i åldern 28 dagar till < 18 år avseende VTE och profylax mot recidiv av VTE.

Frekvenserna av biverkningar som rapporteras i tabell 3 för pediatrika patienter härrör från studie CV185325, där de fick apixaban för behandling av VTE och profylax mot recidiv av VTE.

Tabell 3: Lista över biverkningar i tabellform

Organsystemklass	Profylax mot VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft-eller knäledsplastik (VTEp)	Profylax mot stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)	Behandling av DVT och LE och profylax mot recidiverade DVT och LE (VTE) hos vuxna patienter	Behandling av VTE och profylax mot recidiv av VTE hos pediatrika patienter i åldern 28 dagar till yngre än 18 år
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
Anemi	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Immunsystemet</i>				
Överkänslighet, allergiskt ödem och anafylaxi	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga [‡]
Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga*	Vanliga
Angioödem	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Hjärnblödning [†]	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Ögon</i>				
Ögonblödning (inkl. konjunktival blödning)	Sällsynta	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Blodkärl</i>				
Blödning, hematom	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypotoni (inkl. hypotoni under ingreppet)	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Intraabdominal blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blödning från andningsvägar	Ingen känd frekvens	Sällsynta	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Hemorroidal blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blödning i munnen	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Blod i avföringen	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Rektal blödning, gingival blödning	Sällsynta	Vanliga	Vanliga	Vanliga

Retroperitoneal blödning	Ingen känd frekvens	Sällsynta	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>				
Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt bilirubin i blodet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Förhöjt alaninaminotransferas	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
Hudutslag	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Alopeci	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Erythema multiforme	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Kutan vaskulit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
Muskelblödning	Sällsynta	Sällsynta	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Njurar och urinvägar</i>				
Hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Antikoagulansrelaterad nefropati	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
Onormal vaginal blödning, urogenital blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga ^s
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Blödning vid appliceringsstället	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Undersökningar</i>				
Ockult tarmlödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>				
Kontusion	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Blödning efter ingreppet (inkl. hematoma, sårblödning, hematoma på platsen för kärlpunktion och blödning på kateterställe), sårsekretion, blödning på incisionsstället (inkl. hematoma på incisionsstället), operativ blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga

Traumatisk blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
---------------------	---------------------	----------------	----------------	---------------------

* Det fanns inga förekomster av generaliserad klåda i CV185057 (långsiktigt förebyggande av VTE).

† Termen ”hjärnblödning” omfattar alla intrakraniella eller intraspinala blödningar (dvs. hemorragisk stroke eller putamen, cerebellära, intraventrikulära, eller subdurala blödningar).

‡ Inkluderar anafylaktisk reaktion, läkemedelsöverkänslighet och överkänslighet.

§ Inkluderar kraftig menstruationsblödning, intermenstruell blödning och vaginal blödning.

Behandling med apixaban kan innebära en ökad risk för ockult eller synlig blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan leda till posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad varierar med var blödningen är lokaliserad och blödningens omfattning (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Säkerheten för apixaban har undersökts i en fas I-studie och tre fas II/III-studier av 970 patienter. Av dessa patienter fick 568 patienter en eller flera doser av apixaban, med en genomsnittlig total exponering på 1, 24, 331 respektive 80 dagar (se avsnitt 5.1). Patienterna fick viktjusterade doser av en åldersanpassad beredning av apixaban.

Sammantaget liknande säkerhetsprofilen för apixaban för pediatrika patienter i åldern 28 dagar till < 18 år säkerhetsprofilen för vuxna, och den var överlag konsekvent i olika pediatrika åldersgrupper.

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatrika patienter var näsblödning och onormal vaginal blödning (se tabell 3 för biverkningsprofil och frekvenser per indikation).

För pediatrika patienter rapporterades näsblödning (mycket vanlig), onormal vaginal blödning (mycket vanlig), överkänslighet och anafylaxi (vanlig), klåda (vanlig), hypotoni (vanlig), hematochezi (vanlig), förhöjt aspartataminotransferas (vanlig), alopeci (vanlig) och postprocedurell blödning (vanlig) oftare jämfört med vuxna som behandlades med apixaban, men i samma frekvenskategori som de pediatrika patienterna i den arm som fick standardbehandling (SOC). Det enda undantaget var onormal vaginal blödning, som rapporterades som ”vanlig” i SOC-armen. I alla fall utom ett rapporterades förhöjda levertransaminaser hos pediatrika patienter som samtidigt fick kemoterapi för en underliggande malignitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av apixaban kan leda till ökad risk för blödning. Om blödningskomplikationer tillstöter måste behandlingen avbrytas och blödningskällan lokaliseras. Inledning av lämplig behandling, som kirurgisk hemostas, transfusion av färskfrusen plasma eller administrering av ett reverserande läkemedel för faktor Xa-hämmare bör övervägas (se avsnitt 4.4).

I kontrollerade kliniska studier orsakade oralt administrerat apixaban, som gavs till friska vuxna försökspersoner i doser upp till 50 mg dagligen under 3 till 7 dagar (25 mg två gånger dagligen i 7 dagar eller 50 mg dagligen i 3 dagar), inga kliniskt relevanta biverkningar.

Hos friska vuxna frivilliga, som administrerades aktivt kol 2 och 6 timmar efter intag av en 20 mg-dos apixaban, reducerades medel-AUC med 50 % respektive 27 %, utan påverkan på C_{max} . Medelvärden på apixabans halveringstid reducerades från 13,4 timmar till 5,3 timmar respektive 4,9 timmar, då aktivt kol administrerades 2 och 6 timmar efter apixaban. Därmed kan administrering av aktivt kol vara användbart vid hantering av överdosering eller intag av misstag.

Hemodialys reducerade AUC för apixaban med 14 % hos vuxna patienter med terminal njursvikt (ESRD) när en singeldos av apixaban 5 mg administrerades peroralt. Därmed är hemodialys sannolikt inte en effektiv metod för hantering av apixabanöverdosering.

Vid situationer när reversering av den antikoagulerande effekten behövs till följd av livshotande eller okontrollerad blödning, finns ett reverserande läkemedel för faktor Xa-hämmare (andexanet alfa) tillgängligt för vuxna (se avsnitt 4.4). Administrering av protrombinkomplexkoncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan också övervägas. Reversering av farmakodynamiska effekter av apixaban, visat vid analyser av ändringar i trombinbildning, var tydligt vid slutet av infusionen och baslinjevärden uppnåddes inom 4 timmar efter starten av en 30-minutersinfusion med en 4-faktors-PCC hos friska individer. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet från användning av 4-faktor PCC-produkter för reversering av blödning hos individer som har fått apixaban. För närvarande finns inga erfarenheter av användning av rekombinant faktor VIIa till individer som får apixaban. Upprepade doser av rekombinant faktor VIIa kan övervägas och titreras beroende på hur blödningen utvecklas.

Ett specifikt läkemedel för reversering (andexanet alfa) som motverkar den farmakodynamiska effekten av apixaban har inte fastställts för den pediatrika populationen (se produktresumén för andexanet alfa). Transfusion av färskfrost plasma eller administrering av protrombinkomplexkoncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan också övervägas.

Vid större blödning bör det övervägas att konsultera en koagulationsexpert, beroende på lokal tillgänglighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel, direkt faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF02

Verkningsmekanism

Apixaban är en kraftfull, oral, reversibel, direkt och ytterst selektiv hämmare av faktor Xa. Inget antitrombin III krävs för antitrombotisk aktivitet. Apixaban hämmar fri och koagelbunden faktor Xa och protrombinasaktiviteten. Apixaban har ingen direkt påverkan på trombocytaggregationen men hämmar indirekt trombocytaggregation som induceras av trombin. Genom att hämma faktor Xa förebygger apixaban att trombin bildas och tromber utvecklas. Prekliniska studier av apixaban på djur har visat antitrombotisk effekt vid förebyggande av arteriell och venös trombos vid doser som gav bibehållen hemostas.

Farmakodynamiska effekter

De farmakodynamiska effekterna av apixaban är en följd av verkningsmekanismen (FXa-hämning). Genom FXa-hämningen förlänger apixaban koaguleringsvärden som protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). För vuxna är förändringar observerade i dessa koagulationstester vid den förväntade terapeutiska dosen små och av mycket varierande grad. Värdena bör inte användas för att bedöma de farmakodynamiska effekterna av apixaban. I trombinbildningsanalyser minskade apixaban den endogena trombinpotentialen, ett mått på trombinbildning i human plasma.

Apixaban uppvisar också anti-faktor Xa-aktivitet (AXA) vilket visar sig i en sänkt aktivitet hos faktor Xa- enzymet hos flera kommersiella anti-faktor Xa kit. Dock skiljer sig resultaten mellan olika kit. Data från kliniska studier om vuxna finns bara tillgängliga från den kromogena analysen Rotachrom® Heparin. Anti-faktor Xa-aktiviteten har ett nära och direkt linjärt samband med koncentrationen av apixaban i plasma och når maxvärdet samtidigt som apixabankoncentrationen i plasma är som högst. Förhållandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-faktor Xa-aktiviteten är nästan linjärt över ett brett dosintervall för apixaban. Resultat från pediatrika studier av apixaban indikerar att det linjära sambandet mellan apixabankoncentration och AXA överensstämmer med det tidigare dokumenterade sambandet hos vuxna. Detta ger stöd till apixabans dokumenterade verkningsmekanism som selektiv hämmare av FXa.

Tabell 4 nedan visar den förväntade exponeringen vid steady state och anti-faktor Xa-aktiviteten för varje indikation för vuxna. Hos patienter som använder apixaban som profylax för VTE vid elektiv höft- eller knäledsplastik, visar resultaten en mindre än 1,6-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som använder apixaban som profylax mot stroke och systemisk embolism, visar resultaten en mindre än 1,7-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter som använder apixaban för behandling av DVT och LE eller som profylax för recidiverande DVT och LE, visar resultaten en mindre än 2,2-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer.

Tabell 4: Förväntad apixabanexponering vid steadystate och anti-faktor Xa-aktivitet

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti- faktor Xa- aktivitet max (IE/ml)	Apix. anti- faktor Xa- aktivitet min (IE/ml)
	Median [5:e, 95:e percentilen]			
<i>Profylax mot VTE: elektiv höft- eller knäledsplastik</i>				
2,5 mg två gånger dagligen	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Profylax mot stroke och systemisk embolism: NVAF</i>				
2,5 mg två gånger dagligen*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg två gånger dagligen	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Behandling av DVT och LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE)</i>				
2,5 mg två gånger dagligen	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg två gånger dagligen	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg två gånger dagligen	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Dosjusterad population baserad på 2 av 3 dosreduktionskriterier i ARISTOTLE studien.

Även om behandling med apixaban inte kräver rutinmässiga kontroller av exponeringen kan ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-test vara till nytta i undantagsfall där kännedom om apixabanexponeringen kan underlätta det kliniska beslutsfattandet, t.ex. överdosering och akuta operationer.

Pediatrik population

I pediatrika studier av apixaban användes STA® Liquid Anti-Xa-apixabananalysen. Resultat från dessa studier indikerar att det linjära sambandet mellan apixabankoncentration och antifaktor Xa-

aktivitet (AXA) överensstämmer med det tidigare dokumenterade sambandet hos vuxna. Detta ger stöd till apixabans dokumenterade verkningsmekanism som selektiv hämmare av FXa.

I kroppsviktsintervallet 9 till ≥ 35 kg i studie CV185155 varierade det geometriska medelvärdet (%CV) AXA min och AXA max mellan 27,1 (22,2) ng/ml och 71,9 (17,3) ng/ml, vilket motsvarar ett geometriskt medelvärde (%CV) $C_{\min ss}$ och $C_{\max ss}$ på 30,3 (22) ng/ml och 80,8 (16,8) ng/ml. Exponeringarna som uppnåddes vid dessa AXA-intervall med den pediatrika doseringsregimen var jämförbara med dem som sågs hos vuxna som fick en apixabandos på 2,5 mg två gånger dagligen.

I kroppsviktsintervallet 6 till ≥ 35 kg i studie CV185362 varierade det geometriska medelvärdet (%CV) AXA min och AXA max mellan 67,1 (30,2) ng/ml och 213 (41,7) ng/ml, vilket motsvarar ett geometriskt medelvärde (%CV) $C_{\min ss}$ och $C_{\max ss}$ på 71,3 (61,3) ng/ml och 230 (39,5) ng/ml. Exponeringarna som uppnåddes vid dessa AXA-intervall med den pediatrika doseringsregimen var jämförbara med dem som sågs hos vuxna som fick en apixabandos på 5 mg två gånger dagligen.

I kroppsviktsintervallet 6 till ≥ 35 kg i studie CV185325 varierade det geometriska medelvärdet (%CV) AXA min och AXA max mellan 47,1 (57,2) ng/ml och 146 (40,2) ng/ml, vilket motsvarar ett geometriskt medelvärde (%CV) $C_{\min ss}$ och $C_{\max ss}$ på 50 (54,5) ng/ml och 144 (36,9) ng/ml. Exponeringarna som uppnåddes vid dessa AXA-intervall med den pediatrika doseringsregimen var jämförbara med dem som sågs hos vuxna som fick en apixabandos på 5 mg två gånger dagligen.

Den förutspådda steady state-exponeringen och antifaktor Xa-aktiviteten för de pediatrika studierna tyder på att topp-till-dalfluktuationen vid steady state i apixabankoncentrationer och AXA-nivåer var ungefär 3 gånger (min, max: 2,65–3,22) i den totala populationen.

Klinisk effekt och säkerhet

Profylax mot VTE (VTEp): elektiv höft- eller knäledsplastik

Det kliniska programmet för apixaban utformades för att påvisa effekt och säkerhet med apixaban som förebyggande behandling av VTE i en bred population av vuxna patienter som genomgår planerad höft- eller knäledsplastik. Totalt randomiserades 8 464 patienter i två pivotala, dubbelblinda, multinationella studier där man jämförde apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen (4 236 patienter) med enoxaparin 40 mg en gång dagligen (4 228 patienter). I gruppen ingick 1 262 patienter som var 75 år eller äldre (varav 618 i apixabangruppen), 1 004 patienter med låg kroppsvikt (≤ 60 kg) (varav 499 i apixabangruppen), 1 492 patienter med BMI ≥ 33 kg/m² (varav 743 i apixabangruppen) och 415 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (varav 203 i apixabangruppen).

I ADVANCE-3-studien deltog 5 407 patienter som genomgick planerad höftledsplastik och i ADVANCE-2-studien deltog 3 057 patienter som genomgick planerad knäledsplastik. Försökspersonerna fick antingen apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen eller enoxaparin 40 mg subkutant en gång dagligen. Den första dosen apixaban gavs 12–24 timmar efter operationen medan enoxaparin gavs 9–15 timmar före operationen. Både apixaban och enoxaparin gavs i 32–38 dagar i ADVANCE-3-studien och i 10–14 dagar i ADVANCE-2-studien.

Enligt anamnesen för den studerade populationen som deltog i ADVANCE-3 och ADVANCE-2 (8 464 patienter) hade 46 % hypertoni, 10 % hyperlipidemi, 9 % diabetes och 8 % kranskärslsjukdom.

Apixaban uppvisade statistiskt signifikant överlägsen minskning av det primära effektmåttet, ett sammantaget mått på total VTE/dödsfall av alla orsaker, och av effektmåttet större VTE, ett sammantaget mått på proximal DVT, icke-fatal lungemboli och VTE-relaterad död, jämfört med enoxaparin vid såväl planerad höft- som knäledsplastik (se tabell 5).

Tabell 5: Effektnätresultat från pivotala fas III-studier

Studie	ADVANCE-3 (höft)			ADVANCE-2 (knä)		
Studiebehandling Dos Behandlingens varaktighet	Apixaban 2,5 mg oralt två gångar dagligen 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 35 ± 3 d	p-värde	Apixaban 2,5 mg oralt två gångar dagligen 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 12 ± 2 d	p-värde
Total VTE/dödsfall av alla orsaker						
Antal händelser/personer Frekvens	27/1,949 1,39 %	74/1,917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Relativ risk 95 % KI	0,36 (0,22- 0,54)			0,62 (0,51-0,74)		
Större VTE						
Antal händelser/personer Frekvens	10/2,199 0,45 %	25/2,195 1,14 %	0,0107	13/1,195 1,09 %	26/1,199 2,17 %	0,0373
Relativ risk 95 % KI	0,40 (0,15- 0,80)			0,50 (0,26-0,97)		

Säkerhetseffektmaßen större blödning, kombinationen av större blödning och CRNM, och samtliga blödningar, visade liknande frekvens för patienter behandlade med apixaban 2,5 mg jämfört med enoxaparin 40 mg (se tabell 6). Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier.

Tabell 6: Blödningsresultat från pivotala fas III-studier*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg oralt två gångar dagligen	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen	Apixaban 2,5 mg oralt två gångar dagligen	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen
Alla behandlade	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Behandlingsperiod ¹				
Större	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatal	0	0	0	0
Större + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alla	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Behandlingsperiod efter operation ²				
Större	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatal	0	0	0	0
Större + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alla	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier

1 Inkluderar händelser som inträffar efter den första dosen av enoxaparin (före operation)

2 Inkluderar händelser som inträffar efter den första dosen av apixaban (efter operation)

Total incidens för blödning, anemi och onormala transaminaser (t.ex. ALAT-nivåerna) var numeriskt lägre hos patienterna som fick apixaban än hos dem som fick enoxaparin i fas II- och fas III-studierna vid planerad höft- och knäledsplastik.

I knäledsplastiksstudien diagnostiserades 4 fall av lungemboli i apixaban-armen mot inga fall i enoxaparin-armen under den avsedda behandlingsperioden. Ingen förklaring kan ges till detta högre antal fall av lungemboli.

Profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)

Totalt randomiserades 23 799 vuxen patienter i det kliniska programmet (ARISTOTLE: apixaban vs warfarin, AVERROES: apixaban vs ASA), varav 11 927 randomiserades till apixaban.

Programmet utformades för att demonstrera effekt och säkerhet av apixaban för profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och en eller flera riskfaktorer, såsom:

- tidigare fall av stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA)
- ålder ≥ 75 år
- hypertoni
- diabetes mellitus
- symtomatisk hjärtsvikt (NYHA klass $\geq$ II)

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien randomiserades totalt 18 201 vuxen patienter till dubbelblind behandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen för utvalda patienter [4,7 %] se avsnitt 4.2) eller warfarin (mål-INR 2,0-3,0). Patienterna exponerades för aktiv substans i genomsnitt 20 månader. Medelåldern var 69,1 år, den genomsnittliga CHADS₂-poängen var 2,1 och 18,9 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet jämfört med warfarin, med avseende på det primära effektmåttet profylax mot stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism (se tabell 7).

Tabell 7: Effektnät hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apixaban N = 9 120 n (%/år)	Warfarin N = 9 081 n (%/år)	Riskratio (95 % KI)	p-värde
Stroke eller systemisk embolism	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Stroke				
Ischemisk eller ospecificerad	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemorragisk	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolism	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

För patienter som randomiserades till warfarin var mediantiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban visade en reduktion i stroke och systemisk embolism jämfört med warfarin över de olika nivåerna av TTR mätt på centernivå: inom högsta kvartilen av TTR med avseende på center, var riskratio för apixaban vs warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigaste sekundära effektmåten, större blödning och dödsfall av alla orsaker, testades i en förspecificerad hierarkisk teststrategi för att kontrollera studiens övergripande typ 1-fel. Statistiskt signifikant överlägsenhet uppnåddes även för de båda sekundära effektmåten, omfattande blödning och dödsfall av alla orsaker (se tabell 8). Genom förbättrad monitorering av INR, avtar de observerade fördelarna med apixaban jämfört med warfarin, med avseende på dödsfall av alla orsaker.

Tabell 8: Sekundära effektmått hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-

studien

	Apixaban N = 9 088 n (%/år)	Warfarin N = 9 052 n (%/år)	Riskratio (95 % KI)	p-värde
Blödning				
Större*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Dödlig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Större + CRNM [†]	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alla	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Övriga effektmått				
Dödsfall av alla orsaker	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Hjärtinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

*Större blödning definierad enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterier.

[†] Kliniskt relevant icke större blödning

I ARISTOTLE-studien var den totala andelen behandlingsavbrott på grund av biverkningar 1,8 % för apixaban och 2,6 % för warfarin.

Effektresultaten för förspecifierade undergrupper, inklusive CHADS₂-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med de primära effektresultaten för hela studiepopulationen.

Incidensen av större gastrointestinala blödningar enligt ISTH (inklusive övre GI, nedre GI och rektala blödningar) var 0,76 %/år med apixaban och 0,86 %/år med warfarin.

Resultaten av större blödningar för de förspecifierade undergrupperna inklusive CHADS₂-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med resultaten för hela studiepopulationen.

AVERROES-studien

I AVERROES -studien randomiserades 5 598 vuxna patienter, som av prövarna ansågs vara olämpliga för VKA, till behandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen till utvalda patienter (6,4 %) se avsnitt 4.2) eller ASA. ASA gavs en gång dagligen i doser på 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) efter prövarens bedömning. Patienterna exponerades för aktiv substans under i genomsnitt 14 månader. Medelåldern var 69,9 år, den genomsnittliga CHADS₂-poängen var 2,0 och 13,6 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

Vanliga orsaker för olämplighet för VKA-behandling i AVERROES-studien var obenägenhet/osannolikhet att uppnå INR inom önskat intervall (42,6 %), patienten avböjde VKA-behandling (37,4 %), CHADS₂-poäng = 1 och att förskrivaren inte rekommenderade VKA-behandling (21,3 %), patienten ansågs inte pålitlig att följa instruktionerna för VKA-behandling (15,0 %) samt svårigheter/förväntade svårigheter att komma i kontakt med patienten vid behov av snabb dosjustering (11,7 %).

AVERROES avslutades i förtid efter rekommendation av den oberoende datamonitoreringskommittén, till följd av tydliga bevis på reduktion av stroke och systemisk embolism med en godtagbar säkerhetsprofil.

Den totala andelen behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 1,5 % för apixaban och 1,3 % för ASA i AVERROES-studien.

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet i det primära effektmåttet profylax mot stroke (hemorragisk, ischemisk eller ospecificerad) eller systemisk embolism (se tabell 9) jämfört med ASA.

Tabell 9: Huvudsakliga effektnät hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 807 n (%/år)	ASA N = 2 791 n (%/år)	Riskratio (95 % KI)	p-värde
Stroke eller systemisk embolism*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Stroke				
Ischemisk eller ospecificerad	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemorragisk	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolism	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Stroke, systemisk embolism, hjärtinfarkt eller vaskulär död*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Hjärtinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vaskulär död	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Dödsfall av alla orsaker†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Bedömd genom stegvisa teststrategier designade för att kontrollera studiens totala typ 1-fel.

† Sekundärt effektmått.

Det var ingen signifikant skillnad i incidens av större blödningar mellan apixaban och ASA (se tabell 10).

Tabell 10: Inträffade blödningar hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 798 n (%/år)	ASA N = 2 780 n (%/år)	Riskratio (95 % KI)	p-värde
Större*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Dödlig, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniella, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Större + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alla	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Större blödning definierad enligt ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kriterier.

† Kliniskt relevant icke större blödning.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med akut koronart syndrom (AKS) och/eller som genomgår perkutan koronarintervention (PCI)

AUGUSTUS, en öppen, randomiserad, kontrollerad studie utformad med två faktorer med vardera två variabler (2 by 2 factorial design), inkluderade 4 614 vuxna patienter med NVAF med akut koronart syndrom (43 %) och/eller som genomgick perkutan koronarintervention (PCI) (56 %). Samtliga patienter fick standardbehandling med P2Y12-hämmare (klopidogrel 90,3 %) förskrivet enligt lokala riktlinjer.

Patienterna randomiserades upp till 14 dagar efter AKS och/eller PCI till apixaban 5 mg två gånger dagligen (2,5 mg två gånger dagligen för patienter som uppfyller två eller fler kriterierna för dosreduktion; 4,2 % fick den lägre dosen) eller VKA och antingen ASA (81 mg en gång dagligen) eller placebo. Medelåldern var 69,9 år, 94 % av patienterna som randomiserades hade en CHA₂DS₂-VASc-poäng > 2, och 47 % hade en HAS-BLED poäng > 3. För patienter som randomiserades till VKA var fördelningen av mediantiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 56 %, där 32 % av tiden var under TTR och 12 % över TTR.

Det primära syftet med AUGUSTUS var att utvärdera säkerheten, med ett primärt säkerhetsmått för större blödning enligt ISTH eller CRNM. I jämförelsen mellan apixaban och VKA var förekomsten av det primära säkerhetsmålet för större blödning eller CRNM vid 6 månader 241 (10,5 %), och 332 (14,7 %) patienter i apixabanarmen respektive VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82; dubbelsidigt p < 0.0001 för non inferiority och p < 0.0001 för superiority). För VKA visade ytterligare analyser på subgrupper baserat på TTR att den lägsta kvartilen av TTR associerades med högst blödningsfrekvens. Blödningsfrekvensen var liknande mellan den för apixaban och den högsta kvartilen av TTR.

I jämförelsen mellan ASA och placebo var förekomsten av det primära säkerhetsmålet för större blödning eller kliniskt relevant icke större blödning vid 6 månader 367 (16,1 %), och 204 (9,0 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23; dubbelsidigt p < 0.0001 för non inferiority och p < 0.0001 för superiority).

Specifikt hos apixabanbehandlade patienter var förekomsten av större eller CRNM 157 (13,7 %), och 84 (7,4 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen. Hos VKA-behandlade patienter var förekomsten av större eller CRNM 208 (18,5 %), och 122 (10,8 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen.

Andra behandlingseffekter utvärderades i form av sekundära sammansatta utfallsmått i studien.

I jämförelsen mellan apixaban och VKA var förekomsten av det sammansatta utfallsmålet död eller återinläggning på sjukhus 541 (23,5 %) och 632 (27,4 %) patienter i apixaban-respektive VKA-armen. Det sammansatta utfallsmålet död eller ischemisk händelse (stroke, hjärtinfarkt, stentrombos eller akut revaskularisering) förekom hos 170 (7,4 %), och 182 (7,9 %) patienter i apixaban-respektive VKA-armen.

I jämförelsen mellan ASA och placebo var förekomsten av det sammansatta utfallsmålet död eller återinläggning på sjukhus 604 (26,2 %) och 569 (24,7 %) patienter i ASA-respektive placeboarmen. Det sammansatta utfallsmålet död eller ischemisk händelse (stroke, hjärtinfarkt, stentrombos eller akut revaskularisering) förekom hos 163 (7,1 %), och 189 (8,2 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen.

Patienter som genomgår konvertering

EMANATE, en öppen multicenter studie, inkluderade 1 500 vuxna patienter som antingen var behandlingsnaiva till orala antikoagulantia, eller som förbehandlats mindre än 48 timmar med antikoagulantia och som var planerade för konvertering av NVAF. Patienterna randomiserades 1:1 till apixaban eller heparin och/eller VKA för profylax mot kardiovaskulära händelser. El- och/eller farmakologisk konvertering genomfördes efter minst 5 doser apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen för patienter som uppfyller kriterierna för dosreduktion (se avsnitt 4.2)) eller minst 2 timmar efter en laddningsdos på 10 mg (eller en laddningsdos på 5 mg för särskilda patientgrupper (se avsnitt 4.2)) om tidigare konvertering var nödvändig. I apixabangruppen fick 342 patienter en laddningsdos (331 patienter fick 10 mg och 11 patienter fick 5 mg).

Det förekom ingen stroke (0 %) i apixabangruppen (n = 753) och 6 (0,80 %) stroke i heparin och/eller VKA gruppen (n = 747; RR 0,00, 95 % KI 0,00, 0,64). Död av alla orsaker inträffade hos 2 patienter (0,27 %) i apixabangruppen och hos 1 patient (0,13 %) i heparin och/eller VKA gruppen. Inga händelser av systemisk embolism rapporterades.

Större blödning och kliniskt relevant icke större blödning (CRNM) förekom hos 3 (0.41 %) respektive 11 (1.50 %) patienter i apixabangruppen jämfört med 6 (0.83 %) och 13 (1.80 %) patienter i heparin och/eller VKA gruppen.

Denna explorativa studie visade jämförbar effekt och säkerhet mellan apixaban och heparin och/eller VKA-behandlade grupper vid konvertering.

Behandling av DVT och LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE)

Det kliniska programmet för vuxna (AMPLIFY: apixaban vs enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban vs placebo) utformades för att demonstrera effekt och säkerhet för apixaban vid behandling av DVT och/eller LE (AMPLIFY), och förlängd behandling vid profylax mot recidiverande DVT och/eller LE efter 6 till 12 månaders antikoagulationsbehandling för DVT och/eller LE (AMPLIFY-EXT). Båda studierna var randomiserade, dubbelblinda, multinationella parallellgruppsprövningar på patienter med symtomatisk proximal DVT eller symtomatisk LE. Alla centrala effektmått på säkerhet och effekt bedömdes av en oberoende, blindad kommitté.

AMPLIFY-studien

I AMPLIFY-studien randomiserades totalt 5 395 vuxna patienter till behandling med apixaban 10 mg två gånger dagligen peroralt i 7 dagar följt av apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt i 6 månader eller enoxaparin 1 mg/kg två gånger dagligen subkutan i minst 5 dagar (till INR $\geq$ 2) och warfarin (mål-INR 2,0-3,0) peroralt i 6 månader.

Genomsnittsåldern var 56,9 år och 89,8 % av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.

För patienter randomiserade till warfarin var den genomsnittliga procentandelen av tiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban reducerade recidiverande symtomatisk VTE eller VTE-relaterad död över de olika nivåerna av TTR mätt på centernivå; inom den högsta kvartilen av TTR med avseende på center var den relativa risken för apixaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % KI, 0,39, 1,61).

Studien visade att apixaban inte var sämre än enoxaparin/warfarin vad avser det kombinerade primära effektmåttet av händelser oberoende bedömda som recidiverande symtomatisk VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller VTE-relaterad död (se tabell 11).

Tabell 11: Effektnesultat i AMPLIFY-studien

	Apixaban N = 2 609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2 635 n (%)	Relativ risk (95 % KI)
VTE eller VTE-relaterad död	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-relaterad död	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller dödsfall av alla orsaker	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller hjärt-kärlrelaterad död	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relaterad död eller större blödning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Inte sämre än enoxaparin/warfarin (p-värde < 0,0001)

Effekten av apixaban som initial behandling av VTE var konsekvent bland patienter som behandlades för LE [relativ risk 0,9; 95 % KI (0,5, 1,6)] eller DVT [relativ risk 0,8; 95 % KI (0,5,

1,3)]. Effekten i alla subgrupper, inkluderande ålder, kön, kroppsmasseindex (BMI), njurfunktion, omfattning av index-LE, lokalisering av DVT-tromb och tidigare parenteral heparinanvändning var generellt överensstämmande.

Det primära säkerhetsmålet var större blödning. I studien var apixaban statistiskt överlägset enoxaparin/warfarin vad avser det primära säkerhetsmålet [relativ risk 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17; 0,55), P-värde < 0,0001] (se tabell 12).

Tabell 12: Blödningsresultat i AMPLIFY-studien

	Apixaban N = 2 676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2 689 n (%)	Relativ risk (95 % KI)
Större	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Större + 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)
Alla	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Händelser oberoende bedömda som större blödning och kliniskt relevant icke-större (CRNM)-blödning oavsett anatomisk lokalisering var generellt mindre vanliga i apixabangruppen än i enoxaparin/warfarin-gruppen. Händelser bedömda som större gastrointestinal blödning enligt ISTH inträffade hos 6 (0,2 %) apixabanbehandlade patienter och hos 17 (0,6 %) enoxaparin/warfarinbehandlade patienter.

AMPLIFY-EXT-studien

I AMPLIFY-EXT-studien randomiserades totalt 2 482 vuxna patienter till behandling med apixaban 2,5 mg två gånger dagligen peroralt, apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt eller placebo i 12 månader efter att ha slutfört 6 till 12 månaders initial antikoagulationsbehandling. Av dessa deltog 836 patienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien innan de rekryterades till AMPLIFY-EXT-studien.

Genomsnittsåldern var 56,7 år och 91,7 % av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.

I studien var båda doserna av apixaban statistiskt överlägsna placebo vad avser det primära effektmålet symtomatiskt recidiv av VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller dödsfall av alla orsaker (se tabell 13).

Tabell 13: Effektnresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban 2,5 mg (N = 840)	Apixaban 5,0 mg (N = 813)	Placebo (N = 829)	Relativ risk (95 % KI)	
	n (%)			Apix 2,5 mg vs placebo	Apix 5,0 mg vs placebo
Recidiv av VTE eller dödsfall av alla orsaker	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)		
Dödsfall av alla orsaker	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidiv av VTE eller VTE-relaterad	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)

död					
Recidiv av VTE eller hjärt-kärl-relaterad död	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Icke-fatal DVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Icke-fatal LE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09-0,80)
VTE-relaterad död	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

¥ p-värde < 0.0001

* För patienter med mer än en händelse som ingick i det sammansatta effektmåttet, rapporterades endast den första händelsen

(t.ex. om en försöksperson fick en DVT och sedan en LE, rapporterades endast DVT)

† Enskilda försökspersoner kunde drabbas av fler än en händelse och då räknas in under båda klassificeringarna

Effekten av apixaban som profylax mot recidiv av VTE kvarstod i alla subgrupper, inklusive ålder, kön, BMI och njurfunktion.

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning under behandlingsperioden. I studien fanns det ingen statistisk skillnad vad avser incidensen av större blödning mellan de båda apixabandoserna och placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i incidensen av större + CRNM, mindre och alla blödningar mellan gruppen som fick apixaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebogruppen (se tabell 14).

Tabell 14: Blödningsresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativ risk (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 (%)			
Större	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Större + 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)
Alla	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Händelser som oberoende bedömdes som större gastrointestinal blödning enligt ISTH inträffade hos 1 (0,1 %) apixabanbehandlad patient vid dosen 5 mg två gånger dagligen, hos ingen patient vid dosen 2,5 mg två gånger dagligen och hos 1 (0,1 %) placebobehandlad patient.

Pediatrik population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och profylax mot recidiv av VTE hos pediatrika patienter i åldern 28 dagar till < 18 år

Studie CV185325 var en randomiserad, aktiv, kontrollerad, öppen multicenterstudie av apixaban för behandling av VTE hos pediatrika patienter. Denna deskriptiva effekt- och säkerhetsstudie inkluderade 217 pediatrika patienter som behövde antikoagulationsbehandling för VTE och profylax mot recidiv av VTE: 137 patienter i åldersgrupp 1 (12 till < 18 år), 44 patienter i åldersgrupp 2 (2 till < 12 år), 32 patienter i åldersgrupp 3 (28 dagar till < 2 år) och 4 patienter i

åldersgrupp 4 (födelse till < 28 dagar). Index-VTE bekräftades genom avbildning och bedömdes oberoende. Före randomiseringen behandlades patienterna med SOC-antikoagulationsbehandling i upp till 14 dagar (den genomsnittliga (SD) behandlingstiden med SOC-antikoagulationsbehandling före start av studieläkemedlet var 4,8 (2,5) dagar och 92,3 % av patienterna sattes in ≤ 7 dagar). Patienterna randomiserades enligt ett förhållande på 2:1 till en åldersanpassad beredning av apixaban (doserna justerades för vikt motsvarande en laddningsdos på 10 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 5 mg två gånger dagligen till vuxna) eller SOC. För patienter i åldern 2 till < 18 år bestod SOC av lågmolekylära hepariner (LMWH), ofraktionerade hepariner (UFH) eller vitamin K-antagonister (VKA). För patienter i åldern 28 dagar till < 2 år begränsas SOC till hepariner (UFH eller LMWH). Den huvudsakliga behandlingsfasen varade 42 till 84 dagar för patienter i åldern < 2 år och 84 dagar för patienter i åldern > 2 år. Patienter i åldern 28 dagar till < 18 år som randomiserades till att få apixaban hade möjlighet att fortsätta behandlingen med apixaban i ytterligare 6 till 12 veckor i förlängningsfasen.

Det primära effektmåttet var en sammansättning av alla bildbekräftade och bedömda symtomatiska och asymtomatiska recidiv av VTE och VTE-relaterade dödsfall. Ingen patient i någon av behandlingsgrupperna dog i en VTE-relaterad död. Totalt 4 (2,8 %) patienter i apixabangruppen och 2 (2,8 %) patienter i SOC-gruppen hade minst 1 bedömt symtomatiskt eller asymtomatiskt recidiv av VTE.

Medianexponeringen hos 143 behandlade patienter i apixabanarmen var 84,0 dagar. Exponeringen översteg 84 dagar för 67 (46,9 %) av patienterna. Det primära säkerhetsmåttet var en sammansättning av större blödning och CRNM-blödning som sågs hos 2 (1,4 %) patienter som fick apixaban kontra 1 (1,4 %) patient som fick SOC, med en RR på 0,99 (95 % KI 0,1, 10,8). I samtliga fall gällde detta en CRNM-blödning. Mindre blödning rapporterades hos 51 (35,7 %) patienter i apixabangruppen och 21 (29,6 %) patienter i SOC-gruppen, med en RR på 1,19 (95 % KI 0,8, 1,8).

Större blödning definierades som blödning som uppfyller ett eller flera av följande kriterier: (i) dödlig blödning, (ii) kliniskt synlig blödning förknippad med en minskning av Hb på minst 20 g/l (2 g/dl) under en 24-timmarsperiod, (iii) blödning som är retroperitoneal, pulmonell, intrakraniell eller på annat sätt involverar det centrala nervsystemet och (iv) blödning som kräver kirurgiskt ingrepp i en operationssal (inklusive interventionell radiologi).

CRNM-blödning definierades som blödning som uppfyller en eller båda av följande: (i) synlig blödning för vilken en blodprodukt administreras och som inte direkt kan hänföras till patientens underliggande medicinska tillstånd och (ii) blödning som kräver medicinsk eller kirurgisk intervention för att återställa hemostas, men inte i en operationssal.

Mindre blödning definierades som synliga eller makroskopiska tecken på blödning som inte uppfyller ovanstående kriterier för vare sig större blödning eller kliniskt relevant icke större blödning. Menstruationsblödning klassificerades som en mindre blödning snarare än en kliniskt relevant icke större blödning.

Hos 53 patienter som var med i förlängningsfasen och behandlades med apixaban rapporterades inget symtomatiskt eller asymtomatiskt recidiv av VTE eller VTE-relaterad mortalitet. Inga patienter i förlängningsfasen fick en bedömd allvarlig blödning eller en CRNM-blödning. Åtta (8/53, 15,1 %) patienter i förlängningsfasen fick en mindre blödning.

Det inträffade 3 dödsfall i apixabangruppen och 1 dödsfall i SOC-gruppen. Prövaren bedömde alla dödsfall som icke-behandlingsrelaterade. Inget av dessa dödsfall berodde på VTE eller blödning enligt den bedömning som gjordes av den oberoende biverkningsbedömningskommittén.

Säkerhetsdatabasen för apixaban för pediatrika patienter baseras på studie CV185325 för behandling av VTE och profylax av recidiv av VTE, och kompletteras av PREVAPIX-ALL-studien och SAXOPHONE-studien av primär VTE-profylax samt endosstudie CV185118. Den omfattar 970 pediatrika patienter, varav 568 fick apixaban.

Det finns ingen godkänd pediatrik indikation för primär profylax mot VTE.

Profylax mot VTE hos pediatrika patienter med akut lymfoblastisk leukemi eller lymfoblastiskt lymfom (ALL, LL)

I PREVAPIX-ALL-studien, med totalt 512 patienter i åldern ≥ 1 till < 18 med nydiagnostiserad ALL eller LL och som genomgick induktionskemoterapi med asparaginas via en kvarliggande kateter för central venåtkomst, randomiserades patienterna 1:1 till öppen tromboprofylax med apixaban eller standardvård (utan systemisk antikoagulation). Apixaban administrerades med fast dos, stegvis enligt kroppsviktsintervaller för att ge exponering jämförbar med den som ses hos vuxna som fått 2,5 mg två gånger dagligen (se tabell 15). Apixaban gavs som en tablett på 2,5 mg, en tablett på 0,5 mg eller en oral lösning på 0,4 mg/ml. Exponeringens medianvaraktighet var 25 dagar i apixabanarmen.

Tabell 15: Apixabandosering i PREVAPIX-ALL-studien

Viktintervall	Doseringsschema
6 till $< 10,5$ kg	0,5 mg två gånger dagligen
10,5 till < 18 kg	1 mg två gånger dagligen
18 till < 25 kg	1,5 mg två gånger dagligen
25 till < 35 kg	2 mg två gånger dagligen
≥ 35 kg	2,5 mg två gånger dagligen

Det primära effektmåttet var en sammansättning av symtomatisk och asymtomatisk icke-fatal djup ventrombos, lungemboli, cerebral venös sinustrombos och död relaterad till venös tromboembolism. Incidensen av det primära effektmåttet var 31 (12,1 %) i apixabanarmen jämfört med 45 (17,6 %) i standardvårdarmen. Den minskade relativa risken nådde inte signifikans.

Säkerhetsmåten bedömdes enligt ISTH-kriterier. Det primära säkerhetsmålet, större blödning, inträffade hos 0,8 % av patienterna i varje behandlingsarm. CRNM-blödning inträffade hos 11 patienter (4,3 %) i apixabanarmen och 3 patienter (1,2 %) i standardvårdarmen. Den vanligaste CRNM-blödningshändelsen som bidrog till behandlingsskillnaden var näsblödning med lätt till måttlig intensitet. Mindre blödningshändelser inträffade hos 37 patienter i apixabanarmen (14,5 %) och 20 patienter (7,8 %) i standardvårdarmen.

Profylax mot tromboembolism (TE) hos pediatrika patienter med medfödd eller förvärvad hjärtsjukdom

SAXOPHONE var en 2:1-randomiserad öppen jämförelsestudie vid flera kliniker med patienter i åldern 28 dagar till < 18 år med medfödd eller förvärvad hjärtsjukdom som krävde antikoagulation. Patienterna fick tromboprofylax, antingen med apixaban eller enligt standardvård med en vitamin K- antagonist eller lågmolekylärt heparin. Apixaban administrerades med fast dos, stegvis enligt kroppsviktsintervaller för att ge exponering jämförbar med den som ses hos vuxna som fått en dos på 5 mg två gånger dagligen (se tabell 16). Apixaban gavs som en tablett på 5 mg, en tablett på 0,5 mg eller en oral lösning på 0,4 mg/ml. Exponeringens genomsnittliga varaktighet var 331 dagar i apixabanarmen.

Tabell 16: Apixabandosering i SAXOPHONE-studien

Viktintervall	Doseringsschema
6 till < 9 kg	1 mg två gånger dagligen
9 till < 12 kg	1,5 mg två gånger dagligen
12 till < 18 kg	2 mg två gånger dagligen
18 till < 25 kg	3 mg två gånger dagligen
25 till < 35 kg	4 mg två gånger dagligen
≥ 35 kg	5 mg två gånger dagligen

Det primära säkerhetsmättet, en sammansättning av ISTH-definierad större blödning och CRNM-blödning, inträffade hos 1 (0,8 %) av 126 patienter i apixabanarmen och 3 (4,8 %) av 62 patienter i standardvårdarmen. De sekundära säkerhetsmåttet större blödningar, CRNM-blödningar och alla blödningshändelser hade liknande incidens i de två behandlingsarmarna. Det sekundära säkerhetsmättet läkemedelsutsättning på grund av biverkning, intolerabilitet eller blödning rapporterades hos 7 (5,6 %) patienter i apixabanarmen och 1 (1,6 %) i standardvårdarmen. Inga patienter i någon behandlingsarm upplevde en tromboembolisk händelse. Inga dödsfall inträffade i någon behandlingsarm.

Den här studien var prospektivt utformad för deskriptiv effekt och säkerhet på grund av den förväntat låga incidensen av TE och blödningshändelser i den här populationen. På grund av den observerat låga incidensen av TE i den här studien gick det inte att göra någon definitiv nytta/risk-bedömning.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för behandling av venös tromboembolism med apixaban för en eller flera grupper av den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos vuxna är absolut biotillgänglighet för apixaban cirka 50 % för doser upp till 10 mg. Apixaban absorberas snabbt och maximal koncentration ($C_{\max}$) nås 3 till 4 timmar efter tablettintaget. Födointag påverkar inte AUC eller $C_{\max}$ för apixaban vid dosen 10 mg. Apixaban kan tas med eller utan föda.

Apixaban uppvisar linjär farmakokinetik med dosproportionerlig ökning av exponeringen vid oral dosering upp till 10 mg. Vid doser ≥ 25 mg ses en upplösningsbegränsad absorption av apixaban med lägre biotillgänglighet. Exponeringsvärdena för apixaban uppvisar låg till måttlig variabilitet med en individuell variabilitet på ~ 20 % CV och interindividuell variabilitet på ~ 30 % CV.

Efter oral administrering av 10 mg apixaban, som 2 krossade 5 mg-tabletter upplösta i 30 ml vatten, var exponering jämförbar med exponering efter oral administrering av 2 hela 5 mg-tabletter. Efter oral administrering av 10 mg apixaban, som 2 krossade 5 mg-tabletter med 30 g äppelmos, var $C_{\max}$ och AUC 21 % respektive 16 % lägre, jämfört med administrering av 2 hela 5 mg-tabletter. Minskningen av exponeringen anses inte kliniskt relevant.

Efter administrering av en krossad 5 mg apixabantablett, upplöst i 60 ml G5W och administrerad via en nasogastrisk sond, var exponering motsvarande den exponering som setts i andra kliniska studier med friska försökspersoner som fick en oral enkeldos med 5 mg apixaban som hel tablett.

Givet den förutsägbara, dosproportionella, farmakokinetiska profilen av apixaban, är biotillgänglighetsresultaten från de genomförda studierna gällande även för lägre apixabandoser.

Pediatrik population

Apixaban absorberas snabbt och når maximal koncentration ($C_{\max}$) cirka 2 timmar efter administrering av en engångsdos.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos vuxna är cirka 87 %. Distributionsvolymen (V_{ss}) är cirka 21 liter.

Det finns inga tillgängliga data om apixabans plasmaproteinbindning som är specifika för den pediatrika populationen.

Biotransformation och eliminering

Apixaban har flera olika elimineringsvägar. Av den administrerade dosen apixaban till vuxna återfinns cirka 25 % som metaboliter, varav den största delen i faeces. Hos vuxna står renal utsöndring för ungefär 27 % av total clearance. Vid kliniska och icke-kliniska studier sågs även biliär och direkt intestinal utsöndring.

Total clearance för apixaban hos vuxna är omkring 3,3 l/h och halveringstiden är cirka 12 timmar. Hos barn har apixaban en total skenbar clearance på cirka 3,0 l/h.

O-demetylering och hydroxylering vid 3-oxo-piperidinyldelen är de huvudsakliga ställena för biotransformering. Apixaban metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4/5 med mindre bidrag från CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 och 2J2. Oförändrat apixaban är den viktigaste komponenten med avseende på aktiv substans i human plasma utan aktivt cirkulerande metaboliter. Apixaban är ett substrat för transportproteinerna P-gp och BCRP (breast cancer resistance protein).

Äldre

Äldre patienter (över 65 år) uppvisade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med omkring 32 % högre genomsnittliga AUC-värden, utan påverkan på C_{max} .

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte den maximala koncentrationen av apixaban. Man fann en ökad apixabanexponering som korrelerade till försämrad njurfunktion, mätt som kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 51-80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och allvarligt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna av apixaban (AUC) med 16 %, 29 % respektive 44 % jämfört med hos personer med normalt kreatininclearance. Nedsatt njurfunktion hade ingen tydlig effekt på sambandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-faktor Xa-aktiviteten.

Hos patienter med terminal njursvikt (ESRD), ökade AUC för apixaban med 36 % när en singeldos av apixaban 5 mg administrerades omedelbart efter hemodialys, jämfört med vad som visats hos patienter med normal njurfunktion. Hemodialys som inleddes två timmar efter administrering av en singeldos av apixaban 5 mg, reducerade AUC för apixaban med 14 % hos dessa ESRD-patienter, vilket motsvarar en dialysclearance för apixaban på 18 ml/min. Därmed är hemodialys sannolikt inte en effektiv metod för hantering av apixabanöverdosering.

Hos pediatrika patienter ≥ 2 år definieras allvarligt nedsatt njurfunktion som en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på mindre än 30 ml/min/1,73 m² kroppsyta (BSA). I studie CV185325, för patienter yngre än 2 år, sammanfattas tröskelvärdena som definierar allvarligt nedsatt njurfunktion efter kön och postnatal ålder i tabell 17 nedan, var och en motsvarar en eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA för patienter ≥ 2 år.

Tabell 17: eGFR-behörighetströskelvärden för studie CV185325

Postnatal ålder (kön)	GFR-referensområde (ml/min/1,73 m ²)	Behörighetströskelvärde för eGFR*
1 vecka (män och kvinnor)	41 ± 15	≥ 8
2–8 veckor (män och kvinnor)	66 ± 25	≥ 12
> 8 veckor till < 2 år (män och kvinnor)	96 ± 22	≥ 22
2–12 år (män och kvinnor)	133 ± 27	≥ 30
13–17 år (män)	140 ± 30	≥ 30
13–17 år (kvinnor)	126 ± 22	≥ 30

*Behörighetströskel för CV185325-studiedeltagande, där uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) beräknades enligt den uppdaterade bedside Schwartz-ekvationen (Schwartz, GJ et al, CJASN 2009). Detta

per protokoll-tröskelvärde motsvarade den eGFR under vilken en prospektiv patient ansågs ha "otillräcklig njurfunktion", vilket var en faktor som innebar exkludering från studie CV185325. Varje tröskelvärde definierades som en eGFR < 30 % av 1 standardavvikelse (SD) under GFR-referensområdet för ålder och kön. Tröskelvärden för patienter < 2 år motsvarar en eGFR < 30 ml/min/1,73 m², den konventionella definitionen av allvarlig njursvikt hos patienter > 2 år.

Pediatrika patienter med glomerulära filtrationshastigheter ≤ 55 ml/min/1,73 m² deltog inte i studie CV185325, även om de med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ≥ 30 till < 60 ml/min/1,73 m² BSA) var behöriga. Baserat på data om vuxna och begränsade data om alla apixabanbehandlade pediatrika patienter är ingen dosjustering nödvändig hos pediatrika patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Apixaban rekommenderas inte till pediatrika patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie som jämförde 8 personer med lätt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh A poäng 5 (n = 6) och poäng 6 (n = 2), respektive 8 personer med måttligt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh B poäng 7 (n = 6) och poäng 8 (n = 2) med 16 friska kontrollpersoner, såg man ingen förändring av farmakokinetik eller farmakodynamik hos personer med nedsatt leverfunktion vid en singeldos av apixaban 5 mg. Förändringarna i anti-faktor Xa-aktivitet och INR var jämförbara hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner.

Apixaban har inte studerats hos pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion.

Kön

Exponeringen för apixaban var omkring 18 % högre hos kvinnor än hos män. Könsskillnader i farmakokinetiska egenskaper har inte studerats för pediatrika patienter.

Etniskt ursprung

Resultaten av fas I-studier visade inga urskiljbara skillnader för apixabans farmakokinetik mellan vita/kaukasiska, asiatiska och svarta/afroamerikanska försökspersoner. Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys av patienter som fick apixaban överensstämde generellt med resultaten från fas I-studierna.

Skillnader i farmakokinetiska egenskaper relaterade till etniskt ursprung har inte studerats för pediatrika patienter.

Kroppsvikt

Vid en jämförelse med apixabanexponering hos försökspersoner som vägde 65–85 kg, innebar en kroppsvikt på > 120 kg omkring 30 % lägre exponering och en kroppsvikt på < 50 kg omkring 30 % högre exponering.

Administrering av apixaban till pediatrika patienter baseras på fast dos, stegvis justerad utifrån kroppsviktsintervaller.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Hos vuxna har det farmakokinetiska/farmakodynamiska sambandet (PK/PD) mellan plasmakoncentrationen av apixaban och flera effektmått för PD (anti-faktor Xa-aktivitet [AXA], INR, PT, aPTT) utvärderats efter administrering av varierande doser (0,5–50 mg). Sambandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-faktor Xa-aktiviteten kan bäst beskrivas i en linjär modell. PK/PD-förhållandet hos patienter som fick apixaban var detsamma som förhållandet hos friska försökspersoner.

På samma sätt indikerar resultat från pediatrik PK/PD-apixabanbedömning ett linjärt samband mellan apixabankoncentration och AXA. Detta överensstämmer med det tidigare dokumenterade sambandet för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet, effekter på embryonal fosterutveckling och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

De största effekterna som observerades i studier på allmäntoxicitet var relaterade till apixabans farmokodynamiska påverkan på koagulationsparametrarna. I toxicitetsstudierna påvisades liten eller ingen ökad blödningsbenägenhet. Eftersom detta kan bero på en lägre känslighet hos icke-kliniska arter jämfört med människan bör resultatet tolkas med försiktighet vid extrapolering till människor.

Hos råtta fann man en hög mjölk/plasma-kvot hos moderdjuret ($C_{\max}$ cirka 8, AUC cirka 30), möjligen beroende på aktiv transport över till mjölken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-Alu blisterförpackning.
Förpackningsstorlekar:
Kartonger om 10, 20, 60, 168 och 200 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vivanta Generics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Prag 9
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65482

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-28