

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apixaban Sandoz 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg apiksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”AX” ja toiselle puolelle ”2.5”. Halkaisija 5,7–6,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä ≥ 75 vuotta; kohonnut verenpaine; diabetes mellitus; oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka \geq II).

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilaille (hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat, ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus

Suosittelun apiksabaaniannos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna. Aloitusannos tulee ottaa 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Lääkkeen antoajankohtaan tämän aikavälin sisällä vaikuttavat lääkärin harkinnan mukaan hyödyt, joita laskimotromboembolioiden varhaisemmalla antikoagulaatiolla mahdollisesti saadaan, sekä leikkauksen jälkeisen verenvuotoriskit.

Potilaat, joille tehdään lonkan tekonivelleikkaus

Suosittelun hoitoaika on 32–38 vuorokautta.

Potilaat, joille tehdään polven tekonivelleikkaus

Suosittelun hoitoaika on 10–14 vuorokautta.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä

Suosittelun apiksabaaniannos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna.

Annoksen pienentäminen

Suosittelua apiksabaaniannos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista: ikä \geq 80 vuotta, paino \leq 60 kg tai seerumin kreatiniini \geq 1,5 mg/dl (133 mikromol/l).

Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy

Suosittelu apiksabaaniannos akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta ensimmäisten 7 päivän ajan ja sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Saatavilla olevien lääketieteellisten hoitosuosittelusten mukaan hoidon lyhyt kesto (vähintään 3 kuukautta) perustuu ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäin leikkaus, trauma, immobilisaatio).

Suosittelu apiksabaaniannos syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä annostus 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa aloitetaan, kun potilasta on ensin hoidettu 6 kuukautta joko apiksabaaniannoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa tai jollakin muulla antikoagulantilla taulukon 1 mukaan (ks. myös kohta 5.1).

Taulukko 1 Annos suositus (syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy)

	Annostus	Enimmäisvuorokausiannos
Syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoito	10 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan	20 mg
	sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa	10 mg
Syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy, kun potilas on ensin saanut 6 kuukautta hoitoa syvään laskimotukokseen tai keuhkoemboliaan	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	5 mg

Hoidon kokonaiskesto arvioidaan yksilöllisesti ottaen perusteellisesti huomioon hoidosta saatava hyöty ja vastaavasti hoidon aiheuttama verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Annoksen jääminen väliin

Jos Apixaban Sandoz -annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut annos välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Lääkkeen vaihtaminen

Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulanteista Apixaban Sandoz -valmisteeseen (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavasta suunnitellusta annoksesta (ks. kohta 4.5). Näitä lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti.

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Apixaban Sandoz -valmisteeseen

Kun K-vitamiiniantagonistihoidon vaihdetaan Apixaban Sandoz -valmisteeseen, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen Apixaban Sandoz -hoitoon pitää lopettaa ja Apixaban Sandoz -hoito aloittaa, kun INR-arvo on $<$ 2.

Vaihto Apixaban Sandoz -valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin

Kun Apixaban Sandoz vaihdetaan K-vitamiiniantagonistiin, Apixaban Sandoz -valmistetta pitää antaa vielä vähintään 2 päivän ajan K-vitamiiniantagonistihoidon aloittamisen jälkeen. Kun Apixaban Sandoz -valmistetta ja K-vitamiiniantagonistia on annettu samanaikaisesti 2 päivän ajan, potilaan INR-arvo pitää mitata ennen seuraavaa suunniteltua Apixaban Sandoz -annosta. Apixaban Sandoz -valmisteen ja K-vitamiiniantagonistin samanaikaista antoa pitää jatkaa, kunnes INR-arvo on \geq 2.

Iäkkäät

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy ja syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, elleivät annoksen pienentämisen perusteet täyty (ks. *Annoksen pienentäminen* kohdan 4.2 alussa).

Munuaisten vajaatoiminta

Seuraavat suositukset koskevat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia:

- laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy elektivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)
- aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joiden seerumin kreatiniiniarvo on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) ja ikä ≥ 80 vuotta tai paino ≤ 60 kg: annoksen pienentäminen on tarpeen edellä kuvatulla tavalla. Jos muut kriteerit annoksen pienentämiseksi (ikä, paino) eivät täyty, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Seuraavat suositukset koskevat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

- varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoitoon, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn
- aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, käytetään apiksabaaniannoksista pienempää eli 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa.

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Apixaban Sandoz on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Apixaban Sandoz -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Apixaban Sandoz -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (alaniiniaminotransferaasi [ALAT]/ aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Apixaban Sandoz -valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksan toiminta on tutkittava ennen Apixaban Sandoz -hoidon aloittamista.

Ruumiinpaino

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy ja syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, elleivät annoksen pienentämisen perusteet täyty (ks. *Annoksen pienentäminen* kohdan 4.2 alussa).

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joille tehdään katetriablaatio (ei-läppäperäinen eteisvärinä)

Potilaat voivat jatkaa apiksabaanin käyttöä katetriablaation aikana (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Apiksabaanihoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille saatetaan tehdä rytminsiirto.

Jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu antikoagulantilla, vasemman eteisen trombin poissulkemista kuvantamisohjatun menetelmän avulla (esim. transesofageaalinen kaikukardiografia [TEE] tai tietokonetomografiatutkimus [TT]) on harkittava ennen rytminsiirtoa vakiintuneiden lääketieteellisten hoitosuosituksen mukaan.

Apiksabaanihoidon aloittaville potilaille apiksabaania on annettava ennen rytminsiirtoa 5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta), jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohta 5.1). Jos annoksen pienentämisen perusteet täyttyvät, apiksabaania annetaan pienennetty annos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta) (ks. kohdat *Annoksen pienentäminen* ja *Munuaisten vajaatoiminta* edellä).

Jos potilaalle pitää tehdä rytminsiirto ennen kuin 5 apiksabaaniannosta on ehditty antaa, annetaan 10 mg:n latausannos, minkä jälkeen annetaan 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos annoksen pienentämisen perusteet täyttyvät, annetaan pienennetty 5 mg:n latausannos, minkä jälkeen annosta pienennetään 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohdat *Annoksen pienentäminen* ja *Munuaisten vajaatoiminta* edellä). Latausannos on annettava vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa (ks. kohta 5.1).

Kaikilta potilailta, joille tehdään rytminsiirto, on varmistettava ennen rytminsiirtoa, että potilas on ottanut apiksabaania määräyksen mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet hoitosuositukset.

Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (ACS) ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI)

On vain vähän kokemusta apiksabaanihoidosta annoksella, jota suositellaan potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, käytettäessä apiksabaania yhdessä verihiutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide hemostaasin saavuttamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriiset potilaat

Apixaban Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tromboemolian ehkäisyä koskevan saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Apixaban Sandoz -tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenahempuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta (ks. kohta 5.2). Apixaban Sandoz -tabletit voidaan myös murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenä-mahaletkun kautta (ks. kohta 5.2). Murskatut Apixaban Sandoz -tabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenahempussa ja omenasoseessa enintään 4 tunnin ajan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto.
- Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 5.2).
- Leesio tai sairaus, jota pidetään merkittävän verenvuodon merkittävänä riskitekijänä, esim. nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma; pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri; äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio; äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus; äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto; todetut tai epäillyt ruokatorven laskimolaajentumat; valtimo-laskimoepämuodostumat; valtimopullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.
- Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani jne.), paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan (ks. kohta 4.2), kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, joka tarvitaan keskuslaskimo- tai -valtimokatetrin avoimena pitämiseen, tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja ottavia potilaita, myös apiksabaania ottavia potilaita on seurattava huolellisesti verenvuodon merkkien varalta. Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi käytettäessä apiksabaania tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski. Apiksabaanihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee vaikeaa verenvuotoa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista altistuksen seurantaa, kalibroitu, kvantitatiivinen antifaktori Xa -määritys saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot voivat auttaa hoitopäätöksen tekemisessä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Apiksabaanin antifaktori Xa -aktiivisuuden vaikutuksen kumoamiseksi on saatavilla lääkeaine.

Yhteisvaikutus muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi potilaalle ei saa antaa muuta samanaikaista antikoagulanttihoitoa (ks. kohta 4.3).

Apiksabaanin samanaikainen käyttö verihutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.5).

Apiksabaania pitää antaa varoen samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kuten asetyylisalisyylihapon (ASA), kanssa.

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien ja apiksabaanin samanaikaista käyttöä leikkauksen jälkeen ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ennen kuin apiksabaania annetaan potilaille, joilla on eteisvärinä ja sairauksia, jotka vaativat hoitoa yhdellä tai kahdella verihutaleiden toimintaa estävällä aineella, samanaikaisen hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

Eteisvärinäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisesti käytetty ASA suurensi apiksabaaniin liittyvän merkittävän verenvuodon riskin 1,8 prosentista 3,4 prosenttiin vuodessa ja varfariiniin liittyvän verenvuotoriskin 2,7 prosentista 4,6 prosenttiin vuodessa. Tässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin kahta verihutaleiden toimintaa estävää lääkevalmistetta samanaikaisesti vain vähän (2,1 %) (ks. kohta 5.1).

Kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja joille oli suunniteltu 6 kuukauden hoitajakso P2Y12:n estäjällä joko ASAn kanssa tai ilman ASAA ja suun kautta otettavalla antikoagulantilla (joko apiksabaani tai K-vitamiiniantagonisti). ASAn samanaikainen käyttö lisäsi merkittävän verenvuodon (ISTH [International Society on Thrombosis and Hemostasis] -arviointitaulukon mukaan) tai kliinisesti relevantin ei-merkittävän verenvuodon riskiä apiksabaanilla hoidetuilla potilailla 16,4 %:sta 33,1 %:iin vuodessa (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin ASAA tai ASAn ja klopidoogreelin yhdistelmää suuren riskin sepelvaltimotautikohtauspotilaille, joilla ei ollut eteisvärinää mutta joilla oli useita samanaikaisia sydän- ja muita sairauksia. Tulosten mukaan merkittävän verenvuodon (ISTH-arviointitaulukon mukaan) riski suureni merkittävästi apiksabaania saaneilla potilailla (5,13 %/v) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,04 %/v).

Trombolyyttisten aineiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

Trombolyyttisten aineiden käytöstä akuutin iskeemisen aivohalvauksen saaneiden apiksabaanipotilaiden hoidossa on vain hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

Apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä ja mahdollisesti eteisvärinä. Siksi apiksabaanin käyttöä näille potilaille ei suositella.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, kuten apiksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta2-glykoproteiini I -vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulanteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiiniantagonistihoido.

Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet

Apiksabaanihoido on keskeytettävä viimeistään 48 tuntia ennen sellaista elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyvä verenvuotoriski on kohtalainen tai suuri. Näihin luetaan myös interventiot, joissa kliinisesti merkittävän verenvuotoriskin todennäköisyyttä ei voida poissulkea tai joissa verenvuotoriski ei ole hyväksyttävä.

Apiksabaanihoido on keskeytettävä viimeistään 24 tuntia ennen sellaista elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyvä verenvuotoriski on pieni. Näihin luetaan myös interventiot, joissa mahdollisesti ilmenevä verenvuoto on todennäköisesti vähäistä, ei ole sijainniltaan kriittinen tai on helposti hallittavissa.

Jos leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä ei voida lykätä, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta ja otettava huomioon verenvuotoriskin suureneminen. Verenvuotoriskiä on arvioitava suhteessa intervention kiireellisyyteen.

Apiksabaanihoido on aloitettava kajoavan toimenpiteen tai kirurgisen intervention jälkeen uudestaan mahdollisimman pian, jos kliininen tilanne sen sallii ja riittävä hemostaasi on saavutettu (ks. kohdasta 4.2 rytminsiirtoa koskevat tiedot).

Apixaban Sandoz -hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää potilailla, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän hoitamiseksi (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Hoidon tilapäinen keskeyttäminen

Potilaan tromboosiriski suurenee, jos antikoagulanttihoito (mukaan lukien Apixaban Sandoz -hoito) keskeytetään aktiivisen verenvuodon, elektiivisen leikkauksen tai kajoavan toimenpiteen vuoksi. Hoitokatkoksia on vältettävä, ja jos apiksabaaniantikoagulanttihoito on jostain syystä keskeytettävä tilapäisesti, hoito on aloitettava uudestaan mahdollisimman pian.

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Neuraksiaalisen puudutuksen (spinaali-/epiduraalipuudutus) tai spinaali-/epiduraalipunktion käyttö potilaalle, joka saa antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisemiseksi, aiheuttaa

mahdollisesti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riskin. Kestoepiduraalikatetrin käyttö leikkauksen jälkeen tai hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tällaisten tapahtumien riskiä. Kestoepiduraalikatetri tai -intratekaalikatetri on poistettava vähintään 5 tuntia ennen ensimmäistä apiksabaaniannosta. Myös traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio voi suurentaa riskiä. Potilasta on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja löydösten (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous, suolen tai rakon toimintahäiriöt) varalta. Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat tarpeen. Lääkärin on ennen neuraksiaalista toimenpidettä arvioitava toimenpiteen mahdollinen hyöty ja riski potilaalle, joka saa antikoagulanttihoitoa tai jolle aloitetaan antikoagulanttihoito verihyytymien estämiseksi.

Apiksabaanin käytöstä kestointratekaalikatetrin tai kestoepiduraalikatetrin kanssa ei ole kliinistä kokemusta. Silloin kun apiksabaanin käyttö on tarpeen, katetrin saa apiksabaania koskevien yleisten farmakokineettisten tietojen perusteella poistaa vasta vähintään 20–30 tunnin kuluttua (ts. 2 x puoliintumisaika) viimeisen apiksabaaniannoksen jälkeen. Ennen katetrin poistamista on lisäksi jätettävä vähintään yksi apiksabaaniannos väliin. Seuraava apiksabaaniannos voidaan antaa aikaisintaan 5 tunnin kuluttua katetrin poiston jälkeen. Kaikkien uusien antikoagulanttien tavoin kokemus apiksabaanin käytöstä neuraksiaaliseen salpauksen yhteydessä on vähäistä, ja siksi tällaisessa käytössä suositellaan äärimmäistä varovaisuutta.

Hemodynaamisesti epävakait keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

Apiksabaania ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtoehdoksi keuhkoemboliapotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka saattavat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoveritulpan poistoleikkauksen, koska apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa näissä kliinisissä tilanteissa ei ole varmistettu.

Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä

Potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä, voi olla suuri riski sekä laskimotromboemboliaalle että verenvuototapahtumille. Kun apiksabaania harkitaan syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoitoon syöpäpotilaille, hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin (ks. myös kohta 4.3).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vähäiset kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista osoittavat, että näiden potilaiden plasman apiksabaanipitoisuus on suurentunut. Tämä voi suurentaa verenvuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoitoon, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, on käytettävä apiksabaaniannoksista pienempää eli 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2) niille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai seerumin kreatiniiniarvo $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) ja ikä ≥ 80 vuotta tai paino ≤ 60 kg.

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Verenvuotoriski saattaa suurentua iän myötä (ks. kohta 5.2).

Myös apiksabaanin ja ASAn samanaikaisessa annossa iäkkäille potilaille on oltava varovainen, koska se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.

Ruumiinpaino

Pieni ruumiinpaino (< 60 kg) saattaa suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Apiksabaani on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Varovaisuutta on noudatettava, kun apiksabaania käytetään potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymi-arvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2). Maksan toiminta on tutkittava ennen apiksabaanihoidon aloittamista.

Yhteisvaikutukset sekä sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kanssa

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä lääkevalmisteet saattavat suurentaa apiksabaanialtistuksen 2-kertaiseksi (ks. kohta 4.5) tai sitä suuremmaksi, jos potilaalla on muita apiksabaanialtistusta suurentavia tekijöitä (esim. vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Yhteisvaikutukset sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoiden kanssa

Apiksabaanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsopiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa pienentää apiksabaanialtistusta noin 50 %. Eteisvärinäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että apiksabaanin ja voimakkaiden sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoiden yhteiskäyttö heikensi tehoa ja suurensi verenvuotoriskiä verrattuna pelkän apiksabaanin käyttöön.

Seuraavat suositukset koskevat potilaita, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoidilla (ks. kohta 4.5):

- varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn
- apiksabaania ei tule käyttää syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon, koska teho voi olla heikentynyt.

Lonkkamurtuman leikkaus

Apiksabaania ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa turvallisuuden ja tehon määrittämiseksi potilailla, joille tehdään lonkkamurtuman leikkaus. Sen vuoksi apiksabaania ei suositella näille potilaille.

Laboratoriotutkimukset

Vaikutus veren hyytymistutkimuksiin (esim. protrombiiniaika [PT], INR ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika [APTT]) on odotetusti apiksabaanin vaikutusmekanismin mukainen. Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti (ks. kohta 5.1).

Tietoa apuaineista

Apixaban Sandoz sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjän ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni 2-kertaiseksi ja apiksabaanin keskimääräinen C_{\max} -arvo suureni 1,6-kertaiseksi.

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviri) (ks. kohta 4.4).

Sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien vaikuttavien aineiden (esim. amiodaroni, klaritromysiini, diltiatseemi, flukonatsoli, naprokseeni, kinidiini, verapamiili) odotetaan suurentavan apiksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisemmässä määrin. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien aineiden kanssa. Esimerkiksi diltiatseemi (360 mg kerran vuorokaudessa), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n ja heikkona P-gp:n estäjänä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja keskimääräisen C_{\max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Naprokseeni (500 mg:n kerta-annos), joka on P-gp:n mutta ei CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen C_{\max} -arvon 1,6-kertaiseksi. Klaritromysiini (500 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on P-gp:n estäjä ja voimakas CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,6-kertaiseksi ja keskimääräisen C_{\max} -arvon 1,3-kertaiseksi.

CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijat

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijan rifampisiin kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni suunnilleen 54 % ja keskimääräinen C_{\max} -arvo suunnilleen 42 %. Apiksabaanin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiden (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa myös pienentää apiksabaanin pitoisuutta plasmassa. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa. Sen sijaan varovaisuutta on noudatettava silloin, kun potilas saa samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoidilla ja apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn.

Apiksabaania ei suositella syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoidilla, koska teho voi heikentyä (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit, trombosyyttiaggregaation estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja tulehduskipulääkkeet

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi samanaikainen hoito muilla antikoagulanteilla on vasta-aiheista paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan, kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, joka tarvitaan keskuslaskimo- tai -valtimokatetrin avoimena pitämiseen, tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.3).

Kun enoksapariinia (40 mg:n kerta-annos) annettiin yhdessä apiksabaanin (5 mg:n kerta-annos) kanssa, havaittiin tekijä Xa:n estämiseen kohdistuvaa additiivista vaikutusta.

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti ASAn (325 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu.

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti klopidogreelin (75 mg kerran vuorokaudessa) kanssa tai klopidogreelin (75 mg kerran vuorokaudessa) ja ASAn (162 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmän kanssa tai prasugreelin (60 mg, sitten 10 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, ei vaiheen 1 tutkimuksissa havaittu merkittävää standardoidusti määritettyä vuotoajan pidentymistä eikä verihitaleiden aggregaation eston lisääntymistä verrattuna verihitaleiden toimintaa estävien aineiden antoon ilman apiksabaania. Hyytymistutkimusten (PT, INR ja APTT) tulokset vastasivat pelkän apiksabaanin hoidon vaikutuksia.

Naprokseeni (500 mg), joka on P-gp:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi. Apiksabaanilla havaittiin vastaavanlaista nousua hyytymistutkimuksissa. Muutoksia ei havaittu naprokseenin vaikutuksessa arakidonihapon indusoimaan verihituleiden aggregaatioon eikä kliinisesti merkityksellistä verenvuotoajan pidentymistä havaittu apiksabaanin ja naprokseenin samanaikaisen annostelun jälkeen.

Näistä löydöksistä huolimatta farmakodynaaminen vaste verihituleiden toimintaa estävien aineiden ja apiksabaanin yhteisannolle voi joillakin yksilöillä olla huomattavampi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa apiksabaania potilaille, jotka saavat samanaikaista hoitoa selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI), tulehduskipulääkkeillä, ASA:lla ja/tai P2Y₁₂:n estäjillä, koska nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistien, dipyridamolin, dekstraanin tai sulfiiniipyratsonin) tai trombolyyttisten aineiden samanaikaisesta annosta on vain vähän kokemusta. Koska tällaiset aineet lisäävät verenvuotoriskiä, niiden samanaikaista antoa apiksabaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Muut samanaikaiset hoidot

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu, kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti atenololin tai famotidiinin kanssa. Apiksabaani 10 mg:n anto samanaikaisesti atenololi 100 mg:n kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi apiksabaanin farmakokinetiikkaan. Kun näitä kahta lääkevalmistetta annettiin yhdessä, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo oli 15 % pienempi ja C_{max} -arvo oli 18 % pienempi kuin silloin, kun apiksabaania annettiin yksin. 10 mg apiksabaanin anto samanaikaisesti 40 mg famotidiinin kanssa ei vaikuttanut apiksabaanin AUC- tai C_{max} -arvoihin.

Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimuksissa apiksabaanin ei todettu estävän CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n toimintaa ($IC_{50} > 45 \mu M$) ja sen todettiin estävän vain heikosti CYP2C19:n toimintaa ($IC_{50} > 20 \mu M$), kun pitoisuudet olivat merkitsevästi suurempia kuin potilailla todetut huippupitoisuudet plasmassa. Apiksabaani ei indusoinut CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5:n toimintaa, kun pitoisuudet olivat korkeintaan $20 \mu M$. Apiksabaanin ei siksi oleteta muuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden metabolista puhdistumaa, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä. Apiksabaani ei ole merkittävä P-gp:n estäjä.

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa, jotka on kuvattu seuraavassa, apiksabaani ei merkityksellisesti muuttanut digoksiinin, naprokseenin tai atenololin farmakokinetiikkaa.

Digoksiini

Digoksiinin AUC tai C_{max} ei muuttunut, kun apiksabaania (20 mg kerran vuorokaudessa) ja P-gp:n substraattia digoksiinia (0,25 mg kerran vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti. Apiksabaani ei siten estä P-gp-välitteistä substraattien kuljetusta.

Naprokseeni

Naprokseenin AUC tai C_{max} ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettyä ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä naprokseenia (500 mg) annettiin samanaikaisesti.

Atenololi

Atenololin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettävää beetasalpaajaa atenololia (100 mg) annettiin samanaikaisesti.

Aktiivihiihi

Aktiivihiihen anto pienentää apiksabaanialtistusta (ks. kohta 4.9).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja apiksabaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Apixaban Sandoz -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö apiksabaani/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet apiksabaanin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/jätetäänkö aloittamatta Apixaban Sandoz -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa eläimiä lääkittiin apiksabaanilla, ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Apixaban Sandoz -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Apiksabaanin turvallisuutta on tutkittu seitsemässä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 21 000 potilasta: yli 5 000 potilasta laskimotromboembolioiden ehkäisyä koskeneissa tutkimuksissa, yli 11 000 potilasta ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa ja yli 4 000 potilasta laskimotukoksen hoitoa koskeneissa tutkimuksissa. Ensin mainitut potilaat saivat apiksabaania yhteensä keskimäärin 20 vuorokautta, toisena mainitut 1,7 vuotta ja kolmantena mainitut 221 vuorokautta (ks. kohta 5.1).

Yleisiä haittavaikutuksia olivat verenvuoto, ruhevämmä, nenäverenvuoto ja hematooma (haittavaikutusprofiili ja esiintymistiheydet käyttöaiheittain, ks. taulukko 2).

Laskimotromboembolioiden ehkäisyä koskeneissa tutkimuksissa haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 11 %:lla potilaista, jotka saivat apiksabaania 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 10 %:lla potilaista apiksabaanin ja enoksapariinin vertailututkimuksissa.

Ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 24,3 %:lla apiksabaanin ja varfariinin vertailututkimuksessa ja 9,6 %:lla apiksabaanin ja ASAn vertailututkimuksessa. Apiksabaanin ja varfariinin vertailututkimuksessa ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan ylä- ja alaosan ja peräsuolen) verenvuotoja ilmeni apiksabaanin käytössä yhteensä 0,76 %:lla vuodessa. ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä silmänsisäisiä verenvuotoja ilmeni apiksabaanin käytössä yhteensä 0,18 %:lla vuodessa.

Tutkimuksissa, jotka koskivat syvän laskimotukoksen hoitoa, keuhkoembolian hoitoa ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyä, apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 15,6 %:lla vuodessa apiksabaanin ja enoksapariinin/varfariinin vertailututkimuksessa ja 13,3 %:lla apiksabaanin ja lumelääkkeen vertailututkimuksessa (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 haittavaikutukset on ryhmitelty erikseen kaikille hyväksytyille käyttöaiheille sekä elinluokittain että seuraavasti määritellyin esiintymistiheyksittäin: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Haittavaikutus taulukko

Elinjärjestelmä-luokka	Laskimotromboemboolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian uusiutumisen ehkäisy
<i>Veri ja imukudos</i>			
Anemia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Yliherkkyys, allerginen turvotus ja anafylaksi	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
Angioedeema	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
<i>Hermosto</i>			
Aivoverenvuoto [†]	Tuntematon	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Silmät</i>			
Silmän verenvuoto (mukaan lukien sidekalvon verenvuoto)	Harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>			
Verenvuoto, hematooma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hypotensio (myös toimenpiteeseen liittyvä hypotensio)	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Vatsaontelon sisäinen verenvuoto	Tuntematon	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Veriyskä	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengitysteiden verenvuoto	Tuntematon	Harvinainen	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Verenvuoto peräpukamasta	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Suun verenvuoto	Tuntematon	Melko harvinainen	Yleinen
Hematoketsia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Peräsuolen verenvuoto, verenvuoto ikenistä	Harvinainen	Yleinen	Yleinen
Retroperitoneaalinen verenvuoto	Tuntematon	Harvinainen	Tuntematon

Elinjärjestelmäluokka	Laskimotromboembolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy
<i>Maksa ja sappi</i>			
Poikkeavat maksan toimintakokosten tulokset, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren alkalisen fosfaasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Gammaglutamyli-transferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>			
Ihottuma	Tuntematon	Melko harvinainen	Yleinen
Alopesia	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Tuntematon	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ihovaskuliitti	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Lihasten verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
Epänormaali emätinverenvuoto, urogenitaalinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Verenvuoto antopaikassa	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Tutkimukset</i>			
Positiivinen tulos piilevän veren määräyksestä	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>			
Ruhjevamma	Yleinen	Yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmäluokka	Laskimotromboemboolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian uusiutumisen ehkäisy
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (mukaan lukien toimenpiteen jälkeinen hematooma, haavan verenvuoto, verisuonen punktiokohdan hematooma ja katetrointikohdan verenvuoto), haavaerite, leikkausviiltokohdan verenvuoto (mukaan lukien leikkausviiltokohdan hematooma), leikkauksen aikainen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Traumasta johtuva verenvuoto	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen

* Yleistynyttä kutinaa ei esiintynyt CV185057-tutkimuksessa (laskimotromboembolioiden [VTE] pitkäkestoinen ehkäisy)

† Termi “aivoverenvuoto” käsittää kaikki kallonsisäiset ja selkärangan verenvuodot (eli vuotavan aivohalvauksen tai aivokuorukan, pikkuaivojen, kammionsisäisen tai kovakalvonalaisen verenvuodon).

Apiksabaanin käyttöön saattaa liittyä suurentunut piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Löydökset, oireet ja vaikeusaste vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiä. Jos hemorragisia komplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. Asianmukaisen hoidon aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti, jääplasman siirto tai hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutuksen kumoavan lääkeaineen anto, on harkittava.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille koehenkilöille suun kautta annettu apiksabaani enintään 50 mg:n annoksina päivittäin 3–7 vuorokauden ajan (25 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan tai 50 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Kun terveille koehenkilöille annettiin aktiivihiltä 2 ja 6 tunnin kuluttua 20 mg:n apiksabaaniannoksesta, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni 2 tunnin kuluttua annetun aktiivihiiilen jälkeen 50 % ja 6 tunnin kuluttua annetun aktiivihiiilen jälkeen 27 % mutta C_{max} -arvo ei muuttunut mitenkään. Yksinään annetun apiksabaanin keskimääräinen puoliintumisaika lyheni 13,4 tunnista 5,3 tuntiin, kun aktiivihiiili annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiiili annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihiiilen antamisesta voi siis olla hyötyä apiksabaanin yliannostuksessa tai tahattomassa otossa.

Tilanteisiin, joissa antikoagulaatio on kumottava hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon takia, on saatavilla hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutusta kumoava lääkeaine (ks. kohta 4.4). Myös protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) tai rekombinantti tekijä VIIa:n antoa voidaan harkita. Muutokset trombiinin muodostusta määrittäneessä kokeessa osoittivat apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoutumisen alkavan infuusion lopussa ja palautuvan lähtötasolle 4 tunnin kuluessa siitä, kun 30 minuuttia kestänyt neljän hyytymistekijän PCC-infuusio oli aloitettu terveille koehenkilöille. Kliinistä kokemusta ei kuitenkaan ole neljän hyytymistekijän PCC-valmisteiden käytöstä verenvuodon tyrehtyttämiseen henkilöillä, jotka ovat saaneet apiksabaania. Toistaiseksi ei ole kokemusta rekombinantti tekijä VIIa:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Rekombinantti tekijä VIIa:n uudelleenantoa voidaan harkita ja annosta muuttaa verenvuodon korjaantumisen perusteella.

Merkittävässä verenvuodoissa on harkittava veren hyytymisen asiantuntijan konsultointia, jos tällainen asiantuntija on paikallisesti saatavilla.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (end-stage renal disease, ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin 5 mg apiksabaania kerta-annoksena suun kautta, hemodialyysi pienensi apiksabaanin AUC-arvoa 14 %. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaanin yliannostusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, ATC-koodi: B01AF02

Vaikutusmekanismi

Apiksabaani on voimakas, suun kautta annosteltava, palautuvasti sitoutuva ja erittäin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Se ei tarvitse antitrombiini III:a tuottaakseen antitromboottista vaikutusta. Apiksabaani estää vapaata ja hyytymään sitoutunutta tekijä Xa:ta ja protrombinaasin toimintaa. Apiksabaani ei vaikuta suoraan verihutaleiden aggregaatioon, mutta estää epäsuorasti trombiinin aiheuttamaa verihutaleiden aggregaatiota. Estämällä tekijä Xa:ta apiksabaani estää trombiinin muodostumisen ja trombin kehittymisen. Eläinmalleilla toteutetut apiksabaanin prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet antitromboottista tehoa valtimo- ja laskimotromboosien ehkäisyssä annoksilla, joilla verenvuodon tyrehtyttämiskyky säilyi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Apiksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset ovat sen vaikutusmekanismin mukaiset (tekijä Xa:n estäminen). Tekijä Xa:n estämisen seurauksena apiksabaani pidentää hyytymiskokeiden tuloksia, kuten protrombiiniaikaa (PT), INR:ää ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT). Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti. Niitä ei suositella käytettäväksi arvioitaessa apiksabaanin farmakodynaamisia vaikutuksia. Trombiinin muodostusta ihmisen plasmassa määrittäneessä kokeessa apiksabaani alensi endogeenistä trombiinipotentiaalia.

Apiksabaanilla on myös antifaktori Xa -aktiivisuutta, mitä osoittaa tekijä Xa:n entsyymitoiminnan väheneminen useissa kaupallisissa määrittystesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määritystä.

Antifaktori Xa -aktiivisuudella on läheinen suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiivisuus on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja antifaktori Xa -aktiivisuudella on suurin piirtein lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa 3 alla on kullekin käyttöaiheelle arvioitu vakaan tilan altistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus. Kun apiksabaania annetaan lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen laskimotromboembolioiden ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,6-kertaista. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,7-kertaista. Kun apiksabaania annetaan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitamiseksi ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

Taulukko 3 Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus

	Apiksabaani C _{max} (ng/ml)	Apiksabaani C _{min} (ng/ml)	Apiksabaani antifaktori Xa -ak tiivisuus enint. (IU/ml)	Apiksabaani antifaktori Xa -ak tiivisuus vähint. (IU/ml)
Mediaani [5/95 persentiili]				
<i>Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus</i>				
2,5 mg x 2	77 [41–146]	51 [23–109]	1,3 [0,67–2,4]	0,84 [0,37–1,8]
<i>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: ei-läppäperäinen eteisvärinä</i>				
2,5 mg x 2*	123 [69–221]	79 [34–162]	1,8 [1,0–3,3]	1,2 [0,51–2,4]
5 mg x 2	171 [91–321]	103 [41–230]	2,6 [1,4–4,8]	1,5 [0,61–3,4]
<i>Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy</i>				
2,5 mg x 2	67 [30–153]	32 [11–90]	1,0 [0,46–2,5]	0,49 [0,17–1,4]
5 mg x 2	132 [59–302]	63 [22–177]	2,1 [0,91–5,2]	1,0 [0,33–2,9]
10 mg x 2	251 [111–572]	120 [41–335]	4,2 [1,8–10,8]	1,9 [0,64–5,8]

* Populaatio, jonka annosta on muutettu ARISTOTLE-tutkimuksessa käytetyistä kolmesta annoksen pienentämiskriteereistä kahden perusteella.

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiinomaista altistuksen seurantaa, kalibroitu kvantitatiivinen antifaktori Xa -määritys saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus Apiksabaanin kliininen ohjelma suunniteltiin osoittamaan apiksabaanin teho ja turvallisuus laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyssä laajalla joukolla aikuispotilaita, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus. Kahteen kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen avaintutkimukseen osallistui yhteensä 8 464 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta (4 236 potilasta) tai 40 mg enoksapariinia kerran vuorokaudessa (4 228 potilasta). Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden joukossa oli 1 262 iältään 75-vuotiasta tai sitä vanhempaa potilasta (618 apiksabaaniryhmässä), 1 004 potilasta, joiden paino oli ≤ 60 kg (499 apiksabaaniryhmässä), 1 495 potilasta, joiden BMI oli ≥ 33 kg/m² (743 apiksabaaniryhmässä) ja 415 keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (203 apiksabaaniryhmässä).

ADVANCE-3-tutkimukseen osallistui 5 407 potilasta, joille tehtiin elektiivinen lonkan tekonivelleikkaus ja ADVANCE-2-tutkimukseen osallistui 3 057 potilasta, joille tehtiin elektiivinen polven tekonivelleikkaus. Tutkittavat saivat joko apiksabaania 2,5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa tai enoksapariinia 40 mg ihon alle kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen apiksabaaniannos annettiin 12–14 tuntia leikkauksen jälkeen, kun taas

enoksapariini annettiin 9–15 tuntia ennen leikkausta. Sekä apiksabaani- että enoksapariinihoitoa jatkettiin 32–38 päivän ajan ADVANCE-3-tutkimuksessa ja 10–14 päivän ajan ADVANCE-2-tutkimuksessa.

Potilastietojen mukaan ADVANCE-3- ja ADVANCE-2-tutkimusten tutkimuspopulaatioissa (8 464 potilasta) 46 %:lla oli kohonnut verenpaine, 10 %:lla hyperlipidemia, 9 %:lla diabetes ja 8 %:lla sepelvaltimotauti.

Sekä lonkan että polven elektiivisen tekonivelleikkauksen yhteydessä apiksabaani osoitti enoksapariiniin verrattuna tilastollisesti suurempaa vähenemistä ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli VTE:iden kokonaismäärä/kaikista syistä johtuvat kuolemat, ja päätetapahtumassa merkittävät VTE:t, johon sisältyi proksimaalinen syvä laskimotukos (DVT), ei-fataali keuhkoembolia (PE) ja VTE:stä johtuva kuolema (ks. taulukko 4).

Taulukko 4 Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut tehoa kuvaavat tulokset

Tutkimus	ADVANCE-3 (lonkka)			ADVANCE-2 (polvi)		
	Apiksabaani	Enoksapariini	p-arvo	Apiksabaani	Enoksapariini	p-arvo
Tutkimuslääkitys	Apiksabaani	Enoksapariini		Apiksabaani	Enoksapariini	
Annos	2,5 mg suun kautta	40 mg s.c.		2,5 mg suun kautta	40 mg s.c.	
Hoidon kesto	2 x vrk 35 ± 3 d	1 x vrk 35 ± 3 d		2 x vrk 12 ± 2 d	1 x vrk 12 ± 2 d	
VTE:iden kokonaismäärä/kaikista syistä johtuvat kuolemat						
Tapahtumien lukumäärä/tutkittavat	27/1 949	74/1 917	< 0,001	147/976	243/997	< 0,0001
Tapahtumien osuus	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37 %	
Suhteellinen riski	0,36		0	0,62		
95 % CI	(0,22; 0,54)		1	(0,51; 0,74)		
Merkittävät VTE:t						
Tapahtumien lukumäärä/tutkittavat	10/2 199	25/2 195	0,0107	13/1 195	26/1 199	0,0373
Tapahtumien osuus	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Suhteellinen riski	0,40			0,50		
95 % CI	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Turvallisuutta mittaavien päätetapahtumien (merkittävä verenvuoto, merkittävän ja kliinisesti relevantin ei-merkittävän verenvuodon [CRNM] yhdistelmä ja kaikki verenvuodot) osuus apiksabaania 2,5 mg saaneilla potilailla oli suunnilleen samansuuruisen verrattuna enoksapariinia 40 mg saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 5). Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauksen verenvuoto.

Taulukko 5 Vaiheen 3 avaintutkimuksista saadut verenvuototulokset*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabaani	Enoksapariini	Apiksabaani	Enoksapariini
	2,5 mg suun kautta 2 x vrk 35 ± 3 d	40 mg s.c. 1 x vrk 35 ± 3 d	2,5 mg suun kautta 2 x vrk 12 ± 2 d	40 mg s.c. 1 x vrk 12 ± 2 d
Kaikki hoidetut	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Hoitojakso¹				
Merkittävät	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Kuolemaan johtaneet	0	0	0	0
Merkittävät + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Kaikki	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabaani 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 35 ± 3 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 35 ± 3 d	Apiksabaani 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 12 ± 2 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 12 ± 2 d
Leikkauksen jälkeinen hoitajakso²				
Merkittävät	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Kuolemaan johtaneet	0	0	0	0
Merkittävät + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Kaikki	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauksen jälkeinen verenvuoto.

¹ Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen enoksapariiniannoksen jälkeen (leikkausta edeltävä)

² Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen apiksabaaniannoksen jälkeen (leikkauksen jälkeen)

Elektiivisiä lonkan ja polven tekonivelleikkauksia koskeneissa vaiheiden 2 ja 3 tutkimuksissa verenvuodon, anemian ja transaminaasiarvojen (esim. ALAT) poikkeamien kokonaisilmaantuvuudet olivat lukumääräisesti pienempiä apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariiniryhmässä.

Polven tekonivelleikkausta koskeneessa tutkimuksessa apiksabaaniryhmässä todettiin suunnitellun hoitajakson aikana 4 keuhkoemboliatapausta (PE), enoksapariiniryhmässä ei yhtään. Syytä tälle suuremmalle PE-tapausten lukumäärälle ei tiedetä.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä

Kliiniseen tutkimusohjelmaan (ARISTOTLE: apiksabaani vs. varfariini; AVERROES: apiksabaani vs. ASA) satunnaistettiin yhteensä 23 799 potilasta, joista 11 927 sai apiksabaania. Tutkimusohjelman tavoitteena oli osoittaa apiksabaanin teho ja turvallisuus aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi muu riskitekijä, esim.

- aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
- ikä \geq 75 vuotta
- kohonnut verenpaine
- diabetes mellitus
- oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka \geq II).

ARISTOTLE-tutkimus

ARISTOTLE-tutkimuksessa yhteensä 18 201 potilasta satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutetusti joko 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa valikoiduilla potilailla [4,7 %], ks. kohta 4.2) tai varfariinia (INR:n tavoitetaso 2,0–3,0). Potilaat saivat tutkittavaa vaikuttavaa ainetta keskimäärin 20 kuukautta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,1 vuotta, keskimääräinen CHADS₂-pistemäärä 2,1, ja 18,9 %:lla potilaista oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Apiksabaani oli tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin varfariini ensisijaisen päätetapahtuman eli (vuotavan tai iskeemisen) aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyn suhteen (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 Tehotulokset eteiväriinapotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa

	Apiksabaani N = 9 120 n (%/v)	Varfariini N = 9 081 n (%/v)	Riskitiheysuhde (95 % CI)	p-arvo
Aivohalvaus tai systeeminen embolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Aivohalvaus				
Iskeeminen tai määrittämätön	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Vuotava	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systeeminen embolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2–3) pysytyn ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 66 %.

Apiksabaanin osoitettiin vähentävän aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita enemmän kuin varfariini kaikilla tutkimuskeskuskohtaisilla TTR-tasoilla; apiksabaanin riskitiheysuhde oli varfariiniin verrattuna tutkimuskeskuskohtaisen TTR:n yläkvartilissa 0,73 (95 % CI: 0,38; 1,40).

Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat merkittävä verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä. Näitä tutkittiin ennalta määritellyn hierarkkisen tutkimusstrategian mukaisesti, jotta tyyppin I kokonaisvirhe tutkimuksessa voitiin hallita. Apiksabaani todettiin varfariinia tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi myös molempien tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien (merkittävä verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä) suhteen (taulukko 7). INR-seurannan paranemisen myötä apiksabaanihoidolla havaitut hyödyt mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien suhteen vähenevät varfariiniin verrattuna.

Taulukko 7 Toissijaiset päätte tapahtumat eteiväriinapotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa

	Apiksabaani N = 9 088 n (%/v)	Varfariini N = 9 052 n (%/v)	Riskitiheysuhde (95 % CI)	p-arvo
Verenvuoto				
Merkittävä*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Kuolemaan johtanut	10 (0,06)	37 (0,24)		
Kallonsisäinen	52 (0,33)	122 (0,80)		
Merkittävä + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Kaikki	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Muut päätetapahtumat				
Kuolema mistä tahansa syystä	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Sydäninfarkti	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Merkittävä verenvuoto ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteereillä määriteltynä

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

Haittavaikutusten vuoksi ARISTOTLE-tutkimukseen osallistumisensa lopetti yhteensä 1,8 % apiksabaania saaneista ja 2,6 % varfariinia saaneista.

Tehoa koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS₂-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tehotulosten kanssa.

ISTH-kriteerien mukaan merkittävien maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan yläosan, maha-suolikanavan alaosa ja peräsuolen) verenvuotojen ilmaantuvuus oli apiksabaaniryhmässä 0,76 %/v ja varfariiniryhmässä 0,86 %/v.

Merkittäviä verenvuotoja koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS₂-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tulosten kanssa.

AVERROES-tutkimus

AVERROES-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 598 potilasta, joille K-vitamiiniantagonistihoido ei tutkijoiden arvion mukaan sopinut, saamaan joko 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa valikoiduille potilaille [6,4 %], ks. kohta 4.2) tai ASAa. ASAa annettiin kerran vuorokaudessa tutkijan harkinnan mukaan joko 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) tai 324 mg (6,6 %). Potilaat saivat tutkittavaa vaikuttavaa ainetta keskimäärin 14 kuukautta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta ja keskimääräinen CHADS₂-pistemäärä 2,0. Potilaista 13,6 %:lla oli ollut joskus aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Tässä tutkimuksessa yleisiä syitä K-vitamiiniantagonistihoidon soveltumattomuuteen olivat mm. seuraavat: potilas ei voisi saavuttaa / ei todennäköisesti saavuttaisi INR:n tavoitetasoa määritellyillä aikaväleillä (42,6 %); potilas kieltäytyi K-vitamiiniantagonistihoidosta (37,4 %); CHADS₂-pistemäärä oli 1 eikä lääkäri suositellut K-vitamiiniantagonistihoidoa (21,3 %); potilaan ei luotettu noudattavan K-vitamiiniantagonistihoidoa ohjeiden mukaisesti (15,0 %); potilasta oli vaikeaa / olisi odotettavasti vaikeaa tavoittaa kiireellisissä annosmuutoksissa (11,7 %).

AVERROES-tutkimus lopetettiin riippumattoman seurantar ryhmän (Independent Data Monitoring Committee) suosituksesta ennen aikaisesti, koska saatiin selvä näyttö aivohalvausten ja systeemisten embolioiden vähenemisestä ja hyväksyttävästä turvallisuusprofiilista.

Haittavaikutusten vuoksi AVERROES-tutkimukseen osallistumisensa keskeytti yhteensä 1,5 % apiksabaania saaneista ja 1,3 % ASAa saaneista.

Tässä tutkimuksessa apiksabaani oli ASAa tilastollisesti merkitsevästi parempi ensisijaisen päätetapahtuman suhteen eli (vuotavan, iskeemisen tai määrittämättömän) aivohalvauksen tai systeemisen embolian ehkäisyssä (ks. taulukko 8).

Taulukko 8 Tärkeimmät tehotulokset teisvärinäpotilaiden hoidossa AVERROES-tutkimuksessa

	Apiksabaani N = 2 807 n (%/v)	ASA N = 2 791 n (%/v)	Riskitiheys- suhde (95 % CI)	p-arvo
Aivohalvaus tai systeeminen embolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Aivohalvaus				
Iskeeminen tai määrittämätön	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Vuotava	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systeeminen embolia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Aivohalvaus, systeeminen embolia, sydäninfarkti tai verisuoniperäinen kuolema*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Sydäninfarkti	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Verisuoniperäinen kuolema	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Kuolema mistä tahansa syystä†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

*Arvioitu peräkkäisillä testeillä tyypin I kokonaisvirheen hallitsemiseksi tutkimuksessa

†Toissijainen päätetapahtuma

Apiksabaani- ja ASA-ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuuden suhteen (ks. taulukko 9).

Taulukko 9 Eteisvärinäpotilaiden verenvuototapahtumat AVERROES-tutkimuksessa

	Apiksabaani N = 2 798 n (%/v)	ASA N = 2 780 n (%/v)	Riskitehyssuhde (95 % CI)	p-arvo
Merkittävä*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Kuolemaan johtanut	5 (0,16)	5 (0,16)		
Kallonsisäinen	11 (0,34)	11 (0,35)		
Merkittävä + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kaikki	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Merkittävä verenvuoto ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteereillä määriteltynä

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide

AUGUSTUS on avoin, satunnaistettu, kontrolloitu, 2 x 2 faktoriaalisen asetelman tutkimus, johon otettiin 4 614 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (43 %) ja/tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (56 %). Kaikki potilaat saivat taustahoitoa P2Y12:n estäjällä (klopidogreeli: 90,3 %), joka oli määrätty paikallisen standardihoidon mukaan.

Potilaat satunnaistettiin enintään 14 vuorokauden kuluessa sepelvaltimotautikohtauksesta ja/tai perkutaanisesta sepelvaltimotoimenpiteestä saamaan joko apiksabaania annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos vähintään kaksi kriteeriä annoksen pienentämiseen täytyi; 4,2 % sai pienempää annosta) tai K-vitamiiniantagonistia sekä joko ASAa (81 mg kerran vuorokaudessa) tai lumelääkettä. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta, ja satunnaistetuista potilaista 94 %:lla oli CHA2DS₂-VASc-pisteitä > 2 ja 47 %:lla oli HAS-BLED-pisteitä > 3. K-vitamiiniantagonistihoidon satunnaistetuilla potilailla TTR-osuus (time in therapeutic range) (INR 2–3) oli 56 %, 32 % ajasta oli alle TTR:n ja 12 % yli TTR:n.

AUGUSTUS-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta, ja sen ensisijainen päätetapahtuma oli ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto. Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 241 potilaalla (10,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 332 potilaalla (14,7 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä (riskitehyssuhde = 0,69, 95 % CI: 0,58, 0,82; kaksitahoinen p < 0,0001 koskien vertailukelpoisuutta [non-inferiority] ja p < 0,0001 koskien paremmuutta [superiority]). K-vitamiiniantagonistin kohdalla lisäanalyysit, joissa käytettiin TTR:n mukaisia alaryhmiä, osoittivat, että suurin verenvuoto-osuus liittyi TTR:n alimpaan kvartiiliin. Verenvuoto-osuus oli samansuuntainen apiksabaanilla ja TTR:n ylimmässä kvarttilissa.

ASAn ja lumelääkkeen vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 367 potilaalla (16,1 %:lla) ASA-ryhmässä ja 204 potilaalla (9,0 %:lla) lumelääkeryhmässä (riskitehyssuhde = 1,88, 95 %:n CI: 1,58, 2,23; kaksitahoinen p < 0,0001).

Tarkemmin ilmaistuna apiksabaanilla hoidetuilla potilailla ilmeni merkittävää verenvuotoa tai kliinisesti relevanttia ei-merkittävää verenvuotoa 157 potilaalla (13,7 %:lla) ASA-ryhmässä ja 84 potilaalla (7,4 %:lla) lumelääkeryhmässä. K-vitamiiniantagonistilla hoidetuilla potilailla ilmeni merkittävää verenvuotoa tai kliinisesti relevanttia ei-merkittävää verenvuotoa 208 potilaalla (18,5 %:lla) ASA-ryhmässä ja 122 potilaalla (10,8 %:lla) lumelääkeryhmässä.

Tutkimuksen toissijaisena tavoitteena arvioitiin hoidon muita vaikutuksia yhdistetyillä päätetapahtumilla.

Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa kuoleman tai sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 541 potilaalla (23,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 632 potilaalla (27,4 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti,

stentitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 170 potilaalla (7,4 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 182 potilaalla (7,9 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä.

ASAn ja lumelääkkeen vertailussa kuoleman tai sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 604 potilaalla (26,2 %:lla) ASA-ryhmässä ja 569 potilaalla (24,7 %:lla) lumelääkeryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, stentitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 163 potilaalla (7,1 %:lla) ASA-ryhmässä ja 189 potilaalla (8,2 %:lla) lumelääkeryhmässä.

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Avoimeen EMANATE-monikeskustutkimukseen osallistui 1 500 potilasta, joita joko ei ollut aiemmin hoidettu suun kautta otettavilla antikoagulanteilla tai oli hoidettu etukäteen alle 48 tunnin ajan ja jotka olivat menossa rytminsiirtoon ei-läppäperäisen eteisvärinän takia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan apiksabaania tai hepariinia ja/tai K-vitamiiniantagonistia sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisemiseksi. Potilaille tehtiin sähköinen ja/tai lääkkeellinen rytminsiirto, kun he olivat saaneet vähintään 5 annosta apiksabaania annostuksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos annosta piti pienentää [ks. kohta 4.2]), tai vähintään 2 tunnin päästä 10 mg:n latausannoksesta (tai 5 mg:n latausannoksesta, jos annosta piti pienentää [ks. kohta 4.2]), jos rytminsiirto piti tehdä aiemmin. Apiksabaaniryhmässä 342 potilasta sai latausannoksen (331 potilasta sai 10 mg:n annoksen ja 11 potilasta sai 5 mg:n annoksen).

Apiksabaaniryhmässä (n = 753) ei todettu yhtään aivohalvausta (0 %), ja hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä (n = 747) aivohalvauksia todettiin 6 (0,80 %) (riskisuhde 0,00, 95 % CI 0,00, 0,64). Apiksabaaniryhmässä kuolemantapauksia (kuolema mistä tahansa syystä) oli 2 (0,27 %), ja 1 kuolemantapaus (0,13 %) hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Systeemistä emboliaa ei raportoitu ollenkaan.

Apiksabaaniryhmässä 3 potilaalla (0,41 %) ilmeni merkittäviä verenvuotoja ja 11 potilaalla (1,50 %) kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja, kun taas hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä vastaavat luvut olivat 6 (0,83 %) ja 13 (1,80 %).

Tässä eksploraatiivisessa tutkimuksessa hoidon teho ja turvallisuus olivat vastaavat apiksabaani- ja hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä rytminsiirron yhteydessä.

Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy

Kliinisen tutkimusohjelman (AMPLIFY: apiksabaani vs. enoksapariini/varfariini, AMPLIFY-EXT: apiksabaani vs. lumelääke) tarkoituksena oli osoittaa, että apiksabaani on tehokas ja turvallinen syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian hoidossa (AMPLIFY) ja pitkäkestoisempänä hoitona syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä, sitten kun potilas on ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa syvään laskimotukokseen ja/tai keuhkoemboliaan (AMPLIFY-EXT). Nämä molemmat olivat satunnaistettuja, kansainvälisiä kaksoissokkotutkimuksia, joissa käytettiin rinnakkaisryhmiä ja joihin osallistuneilla potilailla oli oireinen proksimaalinen syvä laskimotukos tai oireinen keuhkoembolia. Riippumaton, sokkoutettu seurantar ryhmä arvioi kaikki tärkeimmät turvallisuuden ja tehon päätetapahtumat.

AMPLIFY-tutkimus

AMPLIFY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 395 potilasta saamaan ensin 10 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta 7 päivän ajan ja sitten 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta 6 kuukauden ajan tai enoksapariinia 1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ihon alle vähintään 5 päivän ajan (kunnes INR \geq 2) ja varfariinia (INR-tavoitetaso 2,0–3,0) suun kautta 6 kuukauden ajan.

Satunnaistettujen potilaiden ikäkeskiarvo oli 56,9 vuotta, ja 89,8 %:lla ilmeni provosoimattomia laskimotromboemboliatapahtumia.

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2,0–3,0) pysytyn ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 60,9. Apiksabaanin osoitettiin vähentävän oireisten laskimotromboembolioiden uusiutumista tai laskimotromboembolioihin liittyviä kuolemantapauksia kaikilla TTR-tasoilla, jotka laskettiin tutkimuskeskuskohtaisesti. Tutkimuskeskuskohtaisesti

lasketun TTR:n ylimmässä kvartilissa apiksabaanin suhteellinen riski oli enoksapariiniin/varfariiniin verrattuna 0,79 (95 % CI: 0,39; 1,61).

Tutkimus osoitti apiksabaanin vertailukelpoiseksi enoksapariiniin/varfariiniin kanssa arvioidun yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman eli oireisten laskimotromboembolioiden (kuolemaan johtamaton syvä laskimotukos tai kuolemaan johtamaton keuhkoembolia) uusiutumisen tai laskimotromboembolioihin liittyvän kuoleman suhteen (ks. taulukko 10).

Taulukko 10 Tehotulokset AMPLIFY-tutkimuksessa

	Apiksabaani N = 2 609 n (%)	Enoksapariini/ varfariini N = 2 635 n (%)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Laskimotromboembolia tai siihen liittyvä kuolema	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Syvä laskimotukos	20 (0,7)	33 (1,2)	
Keuhkoembolia	27 (1,0)	23 (0,9)	
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema	12 (0,4)	15 (0,6)	
Laskimotromboembolia tai mistä tahansa syystä johtunut kuolema	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Laskimotromboembolia tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
Laskimotromboembolia, laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema, tai merkittävä verenvuoto	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

*Vertailukelpoinen enoksapariiniin/varfariiniin kanssa (p-arvo < 0,0001)

Apiksabaanin teho laskimotromboembolian aloitushoidossa oli yhdenmukainen potilailla, joilla oli keuhkoembolia (suhteellinen riski 0,9; 95 % CI [0,5; 1,6]) tai syvä laskimotukos (suhteellinen riski 0,8; 95 % CI [0,5; 1,3]). Teho oli yleisesti ottaen yhdenmukainen eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, painoindeksi (BMI), munuaistoiminta, alkuperäisen keuhkoembolian laajuus, syvän laskimotukoksen sijainti ja aiempi parenteraalinen hepariinihoito.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto. Tutkimuksessa apiksabaani oli tilastollisesti parempi kuin enoksapariini/varfariini turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman suhteen (suhteellinen riski 0,31, 95 % CI [0,17; 0,55], p-arvo < 0,0001) (ks. taulukko 11).

Taulukko 11 Verenvuototulokset AMPLIFY-tutkimuksessa

	Apiksabaani N = 2 676 n (%)	Enoksapariini/ varfariini N = 2 689 n (%)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Merkittävä	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Merkittävä + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Vähäinen	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Kaikki	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Arvioituja merkittäviä verenvuotoja ja kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja missä tahansa elimistössä ilmeni yleensä vähemmän apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariini/varfariiniryhmässä. Arvioituja ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni 6:lla (0,2 %) apiksabaanilla hoidetulla potilaalla ja 17:llä (0,6 %) enoksapariinilla/varfariinilla hoidetulla potilaalla.

AMPLIFY-EXT-tutkimus

AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 2 482 potilasta saamaan joko 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta, 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta tai lumelääkettä 12 kuukauden ajan, sitten kun potilas oli ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa. Näistä potilaista 836 (33,7 %) osallistui AMPLIFY-tutkimukseen ennen AMPLIFY-EXT-tutkimusta.

Satunnaistettujen potilaiden ikäkeskiarvo oli 56,7 vuotta, ja 91,7 %:lla oli provosoimattomia laskimotromboemboliatapahtumia.

Tutkimuksessa molemmat apiksabaaniannokset olivat tilastollisesti parempia kuin lumelääke ensisijaisen päätetapahtuman eli oireisen laskimotromboemبولian (kuolemaan johtamattoman syvän laskimotukoksen tai kuolemaan johtamattoman keuhkoemبولian) uusiutumisen tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteen (ks. taulukko 12).

Taulukko 12 Tehotulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa

	Apiksabaani	Apiksabaani	Lumelääke	Suhteellinen riski (95 % CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apiks. 2, 5 mg vs. lume- lääke	Apiks. 5,0 mg vs. lume- lääke
	n (%)				
Laskimo- tromboemبولian uusiutuminen tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
Syvä laskimotukos*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Keuhkoemبولia *	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Laskimo- tromboemبولian uusiutuminen tai siihen liittyvä kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Laskimo- tromboemبولian uusiutuminen tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Muu kuin kuolemaan johtava syvä laskimotukos [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Muu kuin kuolemaan johtava keuhkoemبولia [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Laskimotrombo- emبولiaan liittyvä kuolema	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-arvo < 0,0001

* Jos potilaalla oli useampia kuin yksi yhdistettyyn päätetapahtumaan vaikuttava tapahtuma, vain ensimmäinen tapahtuma ilmoitettiin (esim. jos potilaalla ilmeni syvä laskimotukos ja sen jälkeen keuhkoembolia, vain syvä laskimotukos ilmoitettiin)

† Yksittäisillä tutkittavilla saattoi ilmetä useampi kuin yksi tapahtuma, jolloin he olivat edustettuina molemmissa luokitteluissa

Apiksabaanin teho laskimotromboemboolian uusiutumisen ehkäisyssä säilyi eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, BMI ja munuaistoiminta.

Turvallisuuteen liittyvä ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto hoitojakson aikana. Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus tutkimuksessa ei eronnut tilastollisesti jompaakumpaa apiksabaaniannoksista saaneiden ja lumelääkettä saaneiden välillä. Seuraavien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkittävästi 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä (ks. taulukko 13): merkittävät + kliinisesti relevantit ei-merkittävät verenvuodot (CRNM), vähäiset verenvuodot ja kaikki verenvuodot.

Taulukko 13 Verenvuototulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa

	Apiksabaani	Apiksabaani	Lumelääke (N = 826)	Suhteellinen riski (95 % CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)		Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
	n (%)				
Merkittävä	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Merkittävä +CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Vähäiset	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kaikki	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Arvioituja ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni yhdellä (0,1 %) 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa saaneella, ei yhdelläkään 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa saaneella ja yhdellä (0,1 %) lumelääkettä saaneella potilaalla.

Pediatriset potilaat

Hyväksytyjä pediatria käytöaihteita ei ole (ks. kohta 4.2).

Laskimotromboemboolioiden (VTE) ehkäisy pediatria potilailla, joilla on akuutti lymfoblastileukemia tai lymfoblastinen lymfooma (ALL, LL)

PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa yhteensä 512 äskettäin ALL- tai LL-diagnoosin saanutta potilasta, joiden ikä oli $\geq 1 - < 18$ vuotta ja jotka saivat asparaginaasia sisältävää induktiokemoterapiaa keskuslaskimoon kestopatentin kautta, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan avoimesti verihyytymien estohoitoa apiksabaanilla tai standardihoitoa (ei systeemistä antikoagulaatiota). Apiksabaania annettiin kiinteäannoksisen, potilaan painon perusteella porrastetun hoito-ohjelman mukaan, jolla pyrittiin tuottamaan vastaava altistus kuin aikuisilla, jotka saivat 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (ks.

taulukko 14). Apiksabaania annettiin 2,5 mg:n tabletteina, 0,5 mg:n tabletteina tai 0,4 mg:n/ml oraaliuoksena. Apiksabaaniryhmässä altistuksen keston mediaani oli 25 vuorokautta.

Taulukko 14: Apiksabaanin annostus PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa

Paino	Annostus
6 – < 10,5 kg	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
10,5 – < 18 kg	1 mg kahdesti vuorokaudessa
18 – < 25 kg	1,5 mg kahdesti vuorokaudessa

25 – < 35 kg	2 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 35 kg	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli arvioitujen oireisten ja oireettomien ei-fataalien syvien laskimotukosten, keuhkoembolioiden, aivolaskimoiden sinustromboosien ja laskimotromboemboliaan liittyvien kuolemien yhdistelmä. Tehon ensisijaisia päätetapahtumia ilmeni apiksabaaniryhmässä 31 potilaalla (12,1 %) ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 45 potilaalla (17,6 %). Suhteellisen riskin pienenemä ei ollut merkitsevä.

Turvallisuuden päätetapahtumat arvioitiin ISTH-kriteerien mukaan. Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma eli merkittävä verenvuoto todettiin kummassakin hoitoryhmässä 0,8 %:lla potilaista. Kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja esiintyi apiksabaaniryhmässä 11 potilaalla (4,3 %) ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 3 potilaalla (1,2 %). Yleisin hoitojen eroon vaikuttanut kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuototapahtuma oli lievä tai keskivaikkea nenäverenvuoto. Lieviä verenvuototapahtumia esiintyi apiksabaaniryhmässä 37 potilaalla (14,5 %) ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 20 potilaalla (7,8 %).

Tromboemboolian (TE) ehkäisy pediatriisilla potilailla, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen sydänsairaus

SAXOPHONE oli suhteessa 2:1 satunnaistettu, avoin, vertaileva monikeskustutkimus 28 vuorokauden – < 18 vuoden ikäisillä potilailla, joilla oli synnynnäinen tai hankinnainen sydänsairaus ja jotka tarvitsivat antikoagulaatiota. Potilaat saivat joko apiksabaania tai tavanomaista verihyytymien estohoitoa K-vitamiiniantagonistilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla. Apiksabaania annettiin kiinteäannoksisen, potilaan painon perusteella porrastetun hoito-ohjelman mukaan, jolla pyrittiin tuottamaan vastaava altistus kuin aikuisilla, jotka saivat 5 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. taulukko 15). Apiksabaania annettiin 5 mg:n tabletteina, 0,5 mg:n tabletteina tai 0,4 mg:n/ml oraaliliuoksena. Apiksabaaniryhmässä altistuksen keskimääräinen kesto oli 331 vuorokautta.

Taulukko 15: Apiksabaanin annostus SAXOPHONE-tutkimuksessa

Paino	Annostus
6 – < 9 kg	1 mg kahdesti vuorokaudessa
9 – < 12 kg	1,5 mg kahdesti vuorokaudessa
12 – < 18 kg	2 mg kahdesti vuorokaudessa
18 – < 25 kg	3 mg kahdesti vuorokaudessa
25 – < 35 kg	4 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 35 kg	5 mg kahdesti vuorokaudessa

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma, arvioitujen ISTH-kriteerien mukaisten merkittävien verenvuotojen ja kliinisesti relevanttien ei-merkittävien verenvuotojen yhdistelmä, todettiin apiksabaaniryhmässä 1:llä (0,8 %) potilaalla 126:sta ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 3:lla (4,8 %) potilaalla 62:sta. Seuraavien turvallisuuden toissijaisten päätetapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä: arvioidut merkittävät verenvuodot, kliinisesti relevantit ei-merkittävät verenvuodot ja kaikki verenvuototapahtumat. Seuraava turvallisuuden toissijainen päätetapahtuma ilmoitettiin apiksabaaniryhmässä 7:llä (5,6 %) tutkittavalla ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 1:llä (1,6 %) tutkittavalla: lääkkeen käytön lopettaminen haittatapahtuman, siedettävyysongelmien tai verenvuodon takia. Tromboemboolisia tapahtumia ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla kummassakaan hoitoryhmässä. Kummassakaan hoitoryhmässä ei ilmennyt kuolemia.

Tässä tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta kuvailtiin prospektiivisesti, koska tromboemboolian ja verenvuototapahtumien ilmaantuvuuden odotettiin olevan tässä populaatiossa pieni. Koska tässä tutkimuksessa havaittu tromboemboolian ilmaantuvuus oli pieni, riskejä ja hyötyjä ei pystytty arvioimaan ehdottomalla varmuudella.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset apiksabaania käytöstä laskimotromboemboolian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Apiksabaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suunnilleen 50 % annoksen ollessa enintään 10 mg. Apiksabaani imeytyy nopeasti, ja sen huippupitoisuus (C_{\max}) saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Tabletin ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta apiksabaanin AUC- ja C_{\max} -arvoihin annoksen ollessa 10 mg. Apiksabaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Apiksabaanin farmakokineetiikka on lineaarinen ja altistus suurenee suhteessa annokseen suun kautta otettavan annoksen ollessa enintään 10 mg. Kun annos on ≥ 25 mg, apiksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, mikä johtaa pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Vaihtelevuus apiksabaanialtistuksen parametreissa on vähäistä tai kohtalaista, mikä näkyy potilaskohtaisessa vaihtelussa (CV %), joka oli noin 20 %, ja potilaiden välisessä vaihtelussa, joka oli noin 30 %.

Kun apiksabaania annettiin suun kautta 10 mg kahtena murskattuna 5 mg:n tablettina, jotka oli sekoitettu 30 ml:aan vettä, altistus oli vastaava kuin kahden suun kautta otetun kokonaisen 5 mg:n tabletin jälkeen. Kun apiksabaania annettiin suun kautta 10 mg kahtena murskattuna 5 mg:n tablettina omenasoseen (30 g) kanssa, C_{\max} -arvo oli 21 % ja AUC-arvo 16 % pienempi kuin kahdella kokonaisena otetulla 5 mg:n tablettilla. Altistuksen pienenemää ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Kun murskattu 5 mg:n apiksabaanitabletti sekoitettiin 60 ml:aan G5W:tä ja annettiin nenä-mahaletkun kautta, altistus vastasi tuloksia muista kliinisistä tutkimuksista, joissa terveet koehenkilöt saivat 5 mg:n apiksabaanitabletin kerta-annoksena suun kautta.

Apiksabaanin ennustettava ja annoksesta riippuvainen farmakokineettinen profiili huomioon ottaen biologisesta hyötyosuudesta saatuja aiempia tutkimustuloksia voidaan soveltaa myös pienempiin apiksabaaniannoksiin.

Jakautuminen

Ihmisellä apiksabaanista sitoutuu plasman proteiineihin suunnilleen 87 %. Jakautumistilavuus (V_{ss}) on suunnilleen 21 litraa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Apiksabaanilla on useita eliminaatioreittejä. Annetusta apiksabaaniannoksesta ihmisellä noin 25 % eliminoitui metaboliitteina ja suurin osa ulosteiden kautta. Apiksabaanin munuaiseritys on suunnilleen 27 % kokonaispuhdistumasta. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lisäksi sappieritystä ja ei-kliinisissä tutkimuksissa suoraa erittymistä suolesta.

Apiksabaanin kokonaispuhdistuma on noin 3,3 l/h ja sen puoliintumisaika on suunnilleen 12 tuntia.

Tärkeimmät biotransformaatiopaikat ovat o-demetylaatio ja hydroksylaatio 3-oksopiperidinyyliosassa. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5:n kautta ja vähäisessä määrin CYP1A2:n, 2C8:n, 2C9:n, 2C19:n ja 2J2:n kautta. Muuttumaton apiksabaani on tärkein vaikuttavaan aineeseen liittyvä komponentti plasmassa, eikä aktiivisia kiertäviä metaboliitteja ole verenkierrossa. Apiksabaani on kuljettajaproteiinien, P-gp:n ja BCRP:n (breast cancer resistance protein), substraatti.

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat) pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin nuoremmilla potilailla ja keskimääräiset AUC-arvot olivat suunnilleen 32 % suuremmat. C_{\max} -arvoissa ei ollut eroa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut apiksabaanin huippupitoisuuksiin. Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan apiksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymisen kanssa. Apiksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 16 % lievää (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min), 29 % keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 44 % vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla

verrattuna henkilöihin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli normaali. Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta plasman apiksabaanipitoisuuden ja antifaktori Xa -aktiivisuuden väliseen suhteeseen.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin heti hemodialyysin jälkeen 5 mg apiksabaania kerta-annoksena, apiksabaanin AUC-arvo suureni 36 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Kun hemodialyysi aloitettiin kaksi tuntia apiksabaanin 5 mg:n kerta-annoksen annostelun jälkeen, ESRD-potilaiden apiksabaanin AUC-arvo pieneni 14 %. Tämä vastaa apiksabaanin puhdistumaa 18 ml/min dialyysissa. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaanin yliannostusta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 8 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh-luokka A: 5 pistettä [n = 6] ja 6 pistettä [n = 2]) ja 8 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh-luokka B: 7 pistettä [n = 6] ja 8 pistettä [n = 2]) potilasta verrattiin 16 terveeseen koehenkilöön, apiksabaanin 5 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikka tai farmakodynaamikka ei muuttunut maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. Muutokset antifaktori Xa -aktiivisuudessa ja INR-arvoissa olivat verrannolliset lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä.

Sukupuoli

Apiksabaanialtistus oli naisilla suunnilleen 18 % suurempi kuin miehillä.

Etninen alkuperä ja rotu

Vaiheen 1 tutkimustulokset eivät osoittaneet havaittavia eroja apiksabaanin farmakokinetiikassa valkoihoisten, aasialaisten ja mustien/afroamerikkalaisten tutkittavien välillä.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin löydökset potilailla, jotka saivat apiksabaania, olivat yleisesti ottaen yhdenmukaiset vaiheen 1 tutkimustulosten kanssa.

Ruumiinpaino

Kun apiksabaanialtistusta verrattiin henkilöihin, joiden paino oli 65–85 kg, todettiin, että painon ollessa yli 120 kg altistus oli suunnilleen 30 % pienempi ja painon ollessa alle 50 kg altistus oli suunnilleen 30 % suurempi.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman apiksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätemuuttujien (antifaktori Xa -aktiivisuus, INR, PT, APTT) välistä farmakokineettistä/farmakodynaamista (PK/PD) suhdetta on arvioitu useiden eri annosten (0,5–50 mg) annon jälkeen. Lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi plasmassa todetun apiksabaanipitoisuuden ja antifaktori Xa -aktiivisuuden välistä suhdetta parhaiten. PK/PD-analyysien tulokset olivat yhdenmukaiset terveiltä henkilöiltä saatujen tietojen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, fertiiliteettiä, alkion-/sikiönkehitystä ja nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa havaitut päävaikutukset liittyivät apiksabaanin farmakodynaamiseen vaikutukseen, joka kohdistuu verenhiyeyttämisparametreihin. Verenvuotoalttiuden suureneminen todettiin näissä toksisuustutkimuksissa vähäiseksi tai sitä ei todettu lainkaan. Koska tämä tulos saattaa kuitenkin johtua siitä, etteivät ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettävät eläinlajit ole tälle vaikutukselle yhtä herkkiä kuin ihminen, tulosta on tulkittava varoen suhteessa ihmiseen.

Rotan maidossa todettiin korkea maidon ja emon plasman pitoisuuksien välinen suhde (C_{max} oli suunnilleen 8, AUC suunnilleen 30), mikä saattoi johtua aktiivisesta kuljetuksesta rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Makrogoli 6 000
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, jossa on 10, 12, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168, 180 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoitu, yksittäispakattu Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, jossa on 20 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tai 168 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE/PP-purkki, jossa on 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37566

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.08.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apixaban Sandoz 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 48 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Gula, runda, bikonvex filmdragerade tabletter, märkt med "AX" på en sida och "2.5" på andra sidan. Diameter 5,7–6,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Profylax av 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 av recidiverande DVT och LE hos vuxna (se avsnitt 4.4 beträffande hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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, såväl som riskerna för post-operativ blödning.

Patienter som genomgår höftledsplastik

Rekommenderad behandlingslängd är 32 till 38 dagar.

Patienter som genomgår knäledsplastik

Rekommenderad behandlingslängd är 10 till 14 dagar.

Profylax av stroke och systemisk embolism hos 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 \geq 80 år, kroppsvikt \leq 60 kg eller serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l).

Långtidsbehandling rekommenderas.

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

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 av recidiverande DVT och LE är 2,5 mg taget peroralt två gånger dagligen. När profylax av 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: Dosrekommendation (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 av 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).

Missad dos

Om en dos missas ska patienten ta Apixaban Sandoz omedelbart och sedan fortsätta ta tablettorna två gånger dagligen som tidigare.

Övergång

Övergång från parenteral antikoagulationsbehandling till Apixaban Sandoz (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 Sandoz

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

Övergång från Apixaban Sandoz till VKA-behandling

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

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

Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas följande:

- vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).
- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) och en ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg, är en dosreduktion nödvändig enligt ovanstående beskrivning. I avsaknad av andra kriterier för att minska dosen (ålder, kroppsvikt), behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–29 ml/min) gäller följande rekommendationer (se avsnitten 4.4 och 5.2):

- vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTEt) ska apixaban användas med försiktighet
- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör den lägre apixabandoseringsen 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 avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Apixaban Sandoz 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 Sandoz användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Apixaban Sandoz påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Kroppsvikt

VTEp och VTE behandling – Ingen dosjustering behövs (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).

Kön

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Patienter som genomgår kateterablation (NVAF)

Behandlingen med apixaban kan fortskrida under kateterablation (se avsnitten 4.3, 4.4 och 4.5).

Patienter som genomgår konvertering

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

För patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska bildiagnostik (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 trombocytagerationshämmande medel vid AKS och/eller som genomgår PCI efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt 4.4, 5.1).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Oral användning.

Apixaban Sandoz ska intas med vatten, med eller utan föda.

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Apixaban Sandoz-tabletterna krossas och lösas upp i vatten, eller i 5 % glukoslösning (G5W), eller i äppeljuice, eller blandas med äppelmos, och omedelbart administreras oralt (se avsnitt 5.2). Alternativt kan Apixaban Sandoz-tabletterna krossas och lösas upp i 60 ml vatten eller G5W och omedelbart ges genom nasogastrisk sond (se avsnitt 5.2). Krossade Apixaban Sandoz-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,

- vaskuläreneurysm 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, dabigatran 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 förförskämsflimmer (se avsnitten 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 avsnitten 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 läkemedel för reversering av anti-faktor Xa-aktiviteten finns tillgängligt.

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 trombocyt aggregationshämmande 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 trombocyt-aggregationshämmare (se avsnitt 4.5).

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

I en klinisk studie på patienter med förmaksflimmer, ökade samtidig användning av ASA den 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 trombocyt aggregationshämmande 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 on 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).

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.

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, antikardiolin-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 risken för blödning är oacceptabel.

Apixaban bör sättas ut minst 24 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en lågrisk 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 varderas 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 Sandoz inte avbrytas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Tillfälligt behandlingsavbrott

Då behandlingen med antikoagulantia, inklusive Apixaban Sandoz, avbryts på grund av blödning, inför elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp, utsätts patienten för en ökad risk för trombos. Uppehåll i behandlingen ska 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 av 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.

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 för 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 vid behandling av DVT eller LE hos cancerpatienter bör fördelarna noggrant utvärderas mot riskerna (se även avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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 av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av 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 av 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 $\mu\text{mol/l}$) 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 av sådana patienter saknas (se avsnitten 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 hos äldre patienter på grund av en potentiellt högre blödningsrisk.

Kroppsvikt

Låg kroppsvikt (< 60 kg) kan 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).

Apixaban rekommenderas inte till patienter med allvarlig nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Apixaban 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

≥ 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.

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, itraconazol, 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. allvarlig nedsatt njurfunktion).

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

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 Sandoz innehåller laktos. Personer med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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, karbamazepin, 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 av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik, som profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och som profylax av recidiverande 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 försämrans (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 hålla 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 additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten.

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner kunde iaktas 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 trombocyttaggregation jämfört med administrering av trombocytthämmande 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 ökning observerades i koagulationstester för apixaban. Inga förändringar observerades av naproxens effekt på arakidon-syra-inducerad trombocyttaggregation, och ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden sågs efter samtidig administrering av apixaban och naproxen.

Trots dessa resultat kan det farmakodynamiska svaret vara mer uttalat hos vissa individer då trombocytthämmande 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).

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.

Effekten 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 μM . 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).

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för apixaban har studerats i 7 kliniska fas III-studier på mer än 21 000 patienter: mer än 5 000 patienter i VTEp-studier, mere 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 2 för biverkningsprofil och frekvenser per indikation).

I VTEp-studierna uppträdde biverkningar hos totalt 11 % av patienterna som behandlades 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 gastrointestina 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).

Biverknings tabell

I tabell 2 listas biverkningarna, för VTEp, NVAF respektive behandling av VTE, 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).

Tabell 2: Lista över biverkningar i tabellform

Organsystemklass	Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)	Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)	Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			
Anemi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Immunsystemet</i>			

Organsystemklass	Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)	Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)	Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)
Överkänslighet, allergiskt ödem och anafylaxi	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
Angioödem	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Hjärnblödning [†]	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Ögon</i>			
Ögonblödning (inkl. konjunktival blödning)	Sällsynta	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>			
Blödning, hematom	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypotoni (inkl. hypotoni under ingreppet)	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Intraabdominal blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			
Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning från andningsvägar	Ingen känd frekvens	Sällsynta	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>			
Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemorroidal blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning i munnen	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga
Blod i avföringen	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Rektal blödning, gingival blödning	Sällsynta	Vanliga	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Ingen känd frekvens	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>			
Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt bilirubin i blodet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			

Organsystemklass	Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)	Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)	Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)
Hudutslag	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga
Alopeci	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Erythema multiforme	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Kutan vaskulit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			
Muskelblödning	Sällsynta	Sällsynta	Mindre vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>			
Hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			
Onormal vaginal blödning, urogenital blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			
Blödning vid appliceringsstället	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Undersökningar</i>			
Ockult tamblödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>			
Kontusion	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Blödning efter ingreppet (inkl. hematoma, sårblödning, hematoma på platsen för kärtpunktion och blödning på kateterställe), sårsekretion, blödning på incisionsstället (inkl. hematoma på incisionsstället), operativ blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Traumatisk blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga

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

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

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 beroende på var blödningen är lokaliserad och blödningens omfattning (se avsnitten 4.4 och 5.1).

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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av apixaban kan leda till ökad risk för blödning. Om blödningssymptom tillstöter måste behandlingen avbrytas och blödningsskällan lokaliserad. Inledning av lämplig behandling, som kirurgisk hemostas, transfusion av färskfrusen plasma eller administrering av ett reverserande läkemedel för faktor Xa-hämmare ska övervägas.

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

Hos friska 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.

Vid situationer när reversering av den antikoagulerande effekten behövs till följd av livshotande eller okontrollerad blödning, finns ett reverserande läkemedel tillgängligt för faktor Xa-hämmare (se avsnitt 4.4). Administrering av protrombinkomplexkoncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan också övervägas. Reversering av apixabans farmakodynamiska effekter, visat vid analyser av ändringar i trombinbildning, var tydligt vid slutet av infusionen och baslinjevärden uppnåddes inom 4 timmar efter starten av en 30-minuters infusion med en 4-faktor 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.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direktverkande 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 trombocyttaggregationen men hämmar indirekt trombocyttaggregation som induceras av trombin.

Genom att hämma faktor Xa förebygger apixaban att trombin bildas och tromber utvecklas. Prekliniska studier av apixaban på dyr har visat antitrombotisk effekt vid förebyggande av arteriell och venös trombos vid doser som gav bibehållen hemostas.

Farmakodynamisk effekt

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

Apixaban uppvisar också anti-faktor Xa-aktivitet, 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 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.

Tabell 3 nedan visar den förväntade exponeringen vid *steady state* och anti-faktor Xa-aktiviteten för varje indikation. 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 av 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 av recidiverande DVT och LE, visar resultaten en mindre än 2,2-faldig fluktuation i topp-till-botten-nivåer.

Tabell 3: Förväntad apixabane exponering vid steady state 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 av 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 av 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 av 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 rutinemässiga 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Det kliniska programmet för apixaban utformades för att påvisa effekt och säkerhet av 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 % kranskärlssjukdom.

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 4).

Tabell 4: Effektnytt från pivotala fas III-studier

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

Säkerhetseffektmåtten (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 5). Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier.

Tabell 5: Blödningsresultat från pivotala fas III-studier*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 12 ± 2 d
Alla behandlade	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Behandlingsperiod¹				
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 operation²				
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 knäledsplastikstudien 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 av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)

Totalt randomiserades 23 799 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 av 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 ≥ II).

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien randomiserades totalt 18 201 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 av stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism (se tabell 6).

Tabell 6: Effektnytt 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 7). Genom förbättrad monitorering av INR, avtar de observerade fördelarna med apixaban jämfört med warfarin, med avseende på dödsfall av alla orsaker.

Tabell 7: 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	2 356 (18,1)	3 060 (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 ISTH-kriterier (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).

† 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.

Effektnytt för förspecificerade undergrupper, inklusive CHADS₂-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med de primära effektnytt 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 förspecificerade 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 totalt 5 598 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 till 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 (Independent Data Monitoring Committee) 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 av stroke (hemorragisk, ischemisk eller ospecificerad) eller systemisk embolism (se tabell 8) jämfört med ASA.

Tabell 8: Huvudsakliga effekttresultat hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 807 n (%/år)	ASA N = 2 791 n (%/år)	Hazardkvot (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 statistiskt signifikant skillnad i incidens av större blödningar mellan apixaban och ASA (se tabell 9).

Tabell 9: 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-kriterier (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).

† 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 patienter med NVAF med akut koronart syndrom och/eller som genomgick perkutan koronarintervention (PCI). 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 av 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 CHA₂DS₂-VASc-poäng > 2 och 47 % hade 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 blödning eller CRNM 157 (13,7 %), och 84 (7,4%) patienter i ASA-armen respektive placebo-armen. Hos VKA-behandlade patienter var förekomsten av större blödning eller CRNM 208 (18,5 %), och 122 (10,8 %) patienter i ASA-armen respektive placebo-armen.

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 hos 541 (23,5 %) och 632 (27,4 %) patienter i apixaban-armen respektive VKA-armen. Det sammansatta utfallsmålet död eller ischemisk händelse (stroke, hjärtinfarkt, stenttrombos eller akut revaskularisering) förekom hos 170 (7,4 %), och 182 (7,9 %) patienter i apixaban-armen 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-armen respektive

placebo-armen. Det sammansatta utfallsmåttet död eller ischemisk händelse (stroke, hjärtinfarkt, stenttrombos eller akut revaskularisering) förekom hos 163 (7,1 %), och 189 (8,2 %) patienter i ASA-armen respektive placebo-armen.

Patienter som genomgår konvertering

EMANATE, en öppen multicenter studie, inkluderade 1 500 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 av 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 fall 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 av recidiverande DVT och LE (VTE)

Det kliniska programmet (AMPLIFY: apixaban vs enoxaprin/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 av 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 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 till enoxaparin 1 mg/kg två gånger dagligen subkutant i minst 5 dagar (tills 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 händelser oberoende bedömda som recidiverande symtomatisk VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller VTE-relaterad död (se tabell 10).

Tabell 10: Effektnyttresultat 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 heparin användning var generellt överensstämmande.

Det primära säkerhetsmättet var större blödning. I studien var apixaban statistiskt överlägset enoxaparin/warfarin vad avser det primära säkerhetsmättet (relativ risk 0,31, 95 % KI [0,17; 0,55], P-värde < 0,0001) (se tabell 11)

Tabell 11: 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 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 effektmåttet symtomatiskt recidiv av VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller dödsfall av alla orsaker (se tabell 12).

Tabell 12: Effektnät i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativ risk (95 % KI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg vs placebo	Apix 5,0 mg vs placebo
	n (%)				
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 död	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidiv av VTE eller hjärt-kärlrelaterad 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 patient fick en DVT och sedan en LE, rapporterades endast DVT)

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

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

Det primära säkerhetsmålet 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 13).

Tabell 13: 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

Det finns ingen godkänd pediatrik indikation (se avsnitt 4.2).

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 kroppsviktintervaller för att ge exponering jämförbar med den som ses hos vuxna som fått 2,5 mg två gånger dagligen (se tabell 12). 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 14: Apixabandosering i PREVAPIX-ALL-studien

Viktintervall	Doseringschema
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.

Säkerhetsmått 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 tromboprolax, antingen med apixaban eller enligt standardvård med en vitamin K-antagonist eller lågmolekylärt heparin. Apixaban administrerades med fast dos, stegvis enligt kroppsviktintervaller för att ge exponering jämförbar med den som ses hos vuxna som fått en dos på 5 mg två gånger dagligen (se tabell 13). 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 15: 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 säkerhetsmåtteten 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

Absolut biotillgänglighet för apixaban är 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 exponeringen 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 exponeringen 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 bio-tillgänglighetsresultaten från de genomförda studierna gällande även för lägre apixabandoser.

Distribution

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

Biotransformation och eliminering

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

Total clearance för apixaban är omkring 3,3 l/h, och halveringstiden är cirka 12 timmar.

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), måttlig (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 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.

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.

Kön

Exponeringen för apixaban var omkring 18 % högre hos kvinnor än hos män.

Etniskt ursprung

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

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.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska sambandet (PK/PD) mellan plasmakoncentrationen av apixaban och flera effektmått för PD (anti-faktor Xa-aktivitet, INR, PT, aPTT) har 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.

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 farmakodynamiska 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 människa ska 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
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC/PVdC-blister med 10, 12, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168, 180 och 200 filmdragerade tabletter.

Perforerade alu-PVC/PVdC-endosblister med 20 x 1, 60 x 1, 100 x 1 och 168 x 1 filmdragerade tabletter.

HDPE/PP-burkar med 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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37566

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.08.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.11.2023