

 25. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Apixaban "Orion", filmovertrukne tabletter 2,5 mg**

**0. D.SP.NR.**

33242

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apixaban "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 48 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter).

Gul, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 6 mm, præget med “I1" på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Apixaban "Orion" er indiceret til:

* forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik.
* forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer, såsom apopleksi eller transitorisk iskæmisk attak (TIA) i anamnesen, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ II).
* behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 vedr. hæmodynamisk ustabile LE-patienter).

Pædiatrisk population

Apixaban Orion er indiceret til:

* behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidicerende VTE hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Forebyggelse af VTE (VTEp): elektiv hofte- eller knæalloplastik hos voksne*

Den anbefalede dosis er 2,5 mg apixaban indtaget oralt 2 gange dagligt. Første dosis skal tages 12‑24 timer efter indgrebet.

Lægen kan overveje de potentielle fordele ved tidligere antikoagulering for VTE-profylakse såvel som risikoen for post-operativ blødning, når administrationstidspunktet skal fastsættes inden for denne tidsramme.

*Patienter, der gennemgår hoftealloplastik*

Den anbefalede behandlingsvarighed er 32-38 dage.

*Patienter, der gennemgår knæalloplastik*

Den anbefalede behandlingsvarighed er 10-14 dage.

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF)*

Den anbefalede dosis apixaban er 5 mg indtaget oralt to gange dagligt.

*Dosisreduktion*

Den anbefalede dosis apixaban er 2,5 mg indtaget oralt to gange dagligt hos patienter med NVAF og med mindst to af følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kropsvægt ≤ 60 kg eller serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen bør være langvarig.

*Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt) hos voksne*

Den anbefalede dosis af apixaban til behandling af akut DVT og behandling af LE er 10 mg oralt to gange dagligt de første 7 dage efterfulgt af 5 mg oralt to gange dagligt. Ifølge gældende kliniske retningslinjer bør kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nyligt operativt indgreb, traume, immobilisering).

Den anbefalede dosis af apixaban til forebyggelse af recidiverende DVT og LE er 2,5 mg oralt to gange dagligt. Hvis forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret, bør behandlingen med en dosis på 2,5 mg oralt to gange dagligt initieres efter afsluttet 6 måneders behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt eller med et andet antikoagulans, som anvist i tabel 1 nedenfor (se også pkt. 5.1).

**Tabel 1: Dosisanbefaling (VTEt)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Doseringsskema | Maksimal daglig dosis |
| Behandling af DVT eller LE | 10 mg to gange dagligt de første 7 dage | 20 mg |
| efterfulgt af 5 mg to gange dagligt | 10 mg |
| Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders behandling af DVT eller LE | 2,5 mg to gange dagligt | 5 mg |

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt efter omhyggelig afvejning af fordele ved behandling mod risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

*Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter*

Hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år skal behandling med apixaban iværksættes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling (se pkt. 5.1).

Behandling med apixaban hos pædiatriske patienter er baseret på dosering efter vægtintervaller. Den anbefalede dosis af apixaban til pædiatriske patienter, der vejer ≥ 35 kg, er vist i tabel 2.

**Tabel 2: Dosisanbefaling ved behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter, der vejer ≥ 35 år**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dag 1-7 | Dag 8 og derefter |
| Legemsvægt (kg) | Doseringsskema | Maksimal daglig dosis | Doseringsskema | Maksimal daglig dosis |
| ≥ 35 | 10 mg to gange dagligt | 20 mg | 5 mg to gange dagligt | 10 mg |

Andre produkter indeholdende apixaban kan være passende for pædiatriske patienter, der vejer mindre end < 35 kg.

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt på baggrund af retningslinjerne for behandling af VTE i den pædiatriske population, efter omhyggelig afvejning af fordelene ved behandling og risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

*Glemt dosis hos voksne og pædiatriske patienter*

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis to gange dagligt næste dag som anbefalet.

*Skift til andre lægemidler*

Skift fra parenterale antikoagulantia til Apixaban "Orion" (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis (se pkt. 4.5). Disse lægemidler bør ikke administreres samtidigt.

*Skift fra vitamin K-antagonist- (VKA) behandling til Apixaban "Orion"*

Når patienter skiftes fra behandling med vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban "Orion", skal warfarin eller anden VKA-behandling seponeres og behandling med Apixaban "Orion" påbegyndes, når INR (international normaliseret ratio) er < 2.

*Skift fra Apixaban "Orion" til VKA-behandling*

Når patienter skifter fra Apixaban "Orion" til VKA-behandling, skal administration af Apixaban "Orion" fortsættes i mindst 2 dage efter VKA-behandlingen er påbegyndt. Efter 2 dages samtidig behandling med Apixaban "Orion" og VKA skal INR indhentes inden den næste planlagte dosis af Apixaban "Orion". Samtidig behandling med Apixaban "Orion" og VKA skal fortsættes, indtil INR er ≥ 2.

*Ældre*

VTEp og VTEt - Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion er opfyldt (se *Dosisreduktion* i starten af pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

*Voksne patienter*

Hos voksne patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion gælder følgende anbefalinger:

* til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt) er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
* til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) og alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg er dosisreduktion nødvendig (se underoverskriften ovenfor vedrørende dosisreduktion). Ved manglende dosisreduktionskriterier (alder, kropsvægt) er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) gælder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

* til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt) skal apixaban anvendes med forsigtighed
* til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF, skal patienten have den lave dosis apixaban på 2,5 mg to gange dagligt.

Der foreligger ingen klinisk erfaring for patienter med kreatininclearance < 15 ml/min og for patienter, som er i dialyse, og derfor bør apixaban ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

På baggrund af data om voksne og begrænsede data om pædiatriske patienter (se pkt. 5.2) er det ikke nødvendigt at justere dosis hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Apixaban frarådes til pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Apixaban "Orion" er kontraindiceret hos voksne patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Apixaban "Orion" anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Apixaban "Orion" kan anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B). Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzymer alaninaminotransferase (ALAT)/aspartatamino­transferase (ASAT) > 2 × øvre normalværdi eller total-bilirubin ≥ 1,5 × øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Apixaban "Orion" bør derfor anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandling med Apixaban "Orion" indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

Apixaban er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

*Legemsvægt*

VTEp og VTEt – Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion er opfyldt (se *Dosisreduktion* i starten af pkt. 4.2).

Administration af apixaban til pædiatriske patienter er baseret på et skema med faste doser efter legemsvægt (se pkt. 4.2)

*Køn*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Patienter, der får foretaget kateterablation (NVAF)*

Patienterne kan fortsætte med at bruge apixaban, mens de får foretaget kateterablation (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

*Patienter, der gennemgår kardiovertering*

Behandling med apixaban kan påbegyndes eller fortsættes hos voksne patienter med NVAF, som kan få brug for kardiovertering.

For patienter, som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal udelukkelse af trombe i venstre atrium vha. billeddiagnostik (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller CT-scanning) før kardiovertering overvejes i overensstemmelse med de etablerede medicinske retningslinjer.

For patienter, der påbegynder behandling med apixaban, skal der gives 5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering for at sikre tilstrækkelig antikoagulation (se pkt. 5.1). Dosisregimet skal reduceres til en dosis på 2,5 mg apixaban to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser), hvis patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion (se *Dosisreduktion* og *Nedsat nyrefunktion* ovenfor).

Hvis der er behov for kardiovertering, før der kan indgives 5 doser apixaban, skal der indgives en støddosis på 10 mg efterfulgt af 5 mg to gange dagligt. Dosisregimet skal reduceres til en støddosis på 5 mg efterfulgt af 2,5 mg to gange dagligt, hvis patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion (se *Dosisreduktion* og *Nedsat nyrefunktion* ovenfor). Støddosis skal indgives mindst 2 timer før kardiovertering (se pkt. 5.1).

For alle patienter, der gennemgår kardiovertering, skal det bekræftes før kardiovertering, at patienten har taget apixaban som foreskrevet. Når der træffes beslutning om påbegyndelse og varighed af behandlingen, skal der tages højde for de fastsatte anbefalede retningslinjer for behandling med antikoagulantia hos patienter, der gennemgår kardiovertering.

*Patienter med NVAF og akut koronarsyndrom (AKS) og/eller perkutan koronar intervention (PCI)*

Der er begrænset erfaring med behandling med apixaban ved den anbefalede dosis for NVAF-patienter, når det anvendes i kombination med trombocythæmmende midler til patienter med AKS og/eller til patienter, der har fået foretaget PCI, efter at hæmostase er opnået (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Pædiatrisk population*

Apixaban "Orion"s sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år er ikke klarlagt til andre indikationer end behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE. Der foreligger ingen data vedrørende neonatale patienter samt til andre indikationer (se også pkt. 5.1). Derfor frarådes anvendelse af Apixaban "Orion" hos neonatale patienter og hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år ved andre indikationer end behandling af VTE samt forebyggelse af recidiverende VTE.

Apixaban "Orion"s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt til indikationen forebyggelse af tromboemboli. De foreliggende data om forebyggelse af tromboemboli er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration til voksne og pædiatriske patienter

Oral anvendelse.

Apixaban "Orion" skal synkes med vand, med eller uden føde.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Apixaban "Orion"-tabletter knuses og røres ud i vand, 5 % glucose i vand eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages umiddelbart efter (se pkt. 5.2). Alternativt kan Apixaban "Orion"-tabletterne knuses og røres ud i 60 ml vand eller 5 % glucose i vand og straks administreres via en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Apixaban "Orion"-tabletter er stabile i vand, 5 % glucose i vand, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Aktiv klinisk signifikant blødning.
* Leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
* Læsioner eller tilstande, hvor det anses som en signifikant risikofaktor for større blødning. Dette kan indbefatte aktiv eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylig hjerne- eller rygskade, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniel blødning, kendte eller mistænkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.
* Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekulære hepariner (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatranetexilat etc.) undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2), når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia skal patienter, der tager apixaban, kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning. Det anbefales, at apixaban anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning. Hvis der forekommer alvorlig blødning, skal apixaban seponeres (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selvom behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig overvågning af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i exceptionelle situationer, hvor viden om apixaban-eksponering kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (se pkt. 5.1).

En specifik antidot (andexanet alfa), som modvirker apixabans farmakodynamiske virkning, er tilgængelig for voksne. Dette stofs sikkerhed og virkning er dog ikke klarlagt hos pædiatriske patienter (se produktresuméet for andexanet alfa). Transfusion af frisk frosset plasma eller indgivelse af protrombin-kompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Der er dog ingen klinisk erfaring med brug af 4 faktor PCC-præparater til at stoppe blødning hos pædiatriske og voksne patienter, som har fået apixaban.

Interaktion med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen

På grund af forhøjet blødningsrisiko er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af apixaban og trombocythæmmende midler øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalingenoptagelses­hæmmere (SNRI’er) eller non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er), herunder acetylsalicylsyre.

Efter kirurgi frarådes anvendelse af trombocytaggregationshæmmere sammen med apixaban (se pkt. 4.5).

Hos patienter med atrieflimren og tilstande, der berettiger enkelt- eller dobbelt trombocythæmmer-behandling, bør der foretages omhyggelig vurdering af de potentielle fordele og risici, inden denne type behandling kombineres med apixaban.

I et klinisk studie med voksne patienter med atrieflimren forhøjede samtidig brug af ASA-risikoen for større blødning ved apixaban fra 1,8 % pr. år til 3,4 % pr. år og forhøjede blødningsrisikoen ved warfarin fra 2,7 % pr. år til 4,6 % pr. år. I dette kliniske studie var brugen af samtidig behandling med to trombocythæmmere begrænset (2,1 %) (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie blev der inkluderet patienter med atrieflimren med AKS, og/eller som havde fået foretaget PCI, og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hæmmer, med eller uden ASA, og oral antikoagulant (enten apixaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig brug af ASA øgede risikoen for ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) alvorlig blødning eller CRNM (*Clinically Relevant Non-Major*) blødning hos forsøgspersoner behandlet med apixaban fra 16,4 % pr. år til 33,1 % pr. år (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie med høj risiko patienter med post akut koronarsyndrom uden atrieflimren, karakteriseret ved flere hjerterelaterede eller ikke hjerterelaterede komorbiditeter, som fik ASA eller en kombination af ASA og clopidogrel, blev der rapporteret om signifikant stigning i risikoen for ISTH alvorlig blødning ved apixaban (5,13 % pr. år) sammenlignet med placebo (2,04 % pr. år).

I studiet CV185325 blev der ikke rapporteret nogen klinisk betydningsfulde blødningshændelser hos de 12 pædiatriske patienter, der fik samtidig behandling med apixaban og ASA ≤ 165 mg dagligt.

Brug af trombolytika til behandling af akut iskæmisk apopleksi

Der er meget begrænset erfaring med brug af trombolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk apopleksi hos patienter, der får apixaban (se pkt. 4.5).

Patienter med hjerteklapproteser

Apixabans sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med hjerteklapproteser, med eller uden atrieflimren. Apixaban frarådes derfor i disse tilfælde.

Apixaban er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med hjerteklapproteser, og derfor frarådes anvendelsen af apixaban.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder apixaban, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glycoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

Kirurgi og invasive indgreb

Apixaban skal seponeres mindst 48 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb med moderat eller høj blødningsrisiko. Dette inkluderer alle indgreb hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor risiko for blødning er uacceptabel.

Apixaban skal seponeres mindst 24 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb med en lav risiko for blødning. Dette inkluderer indgreb hvor blødninger, hvis de skulle forekomme, vil være minimale, have en ikke-kritisk placering eller være lette at behandle.

Hvis kirurgi eller invasive indgreb ikke kan udsættes, skal der udvises passende forsigtighed, idet den øgede blødningsrisiko tages i betragtning. Blødningsrisikoen bør afvejes imod vigtigheden af indgrebet.

Behandling med apixaban bør genoptages så hurtigt som muligt efter det invasive indgreb eller kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det og ædakvat hæmostase er opnået (se pkt. 4.2 vedr. kardiovertering).

For patienter, der får foretaget kateterablation for atrieflimren, er det ikke nødvendigt at seponere behandlingen med apixaban (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Midlertidig seponering

Ved seponering af antikoagulantia, herunder apixaban, i forbindelse med aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive indgreb har patienten øget risiko for trombose. Ændringer i behandlingen bør undgås, og hvis antikoagulering med apixaban skal seponeres midlertidigt uanset årsag, bør behandlingen genstartes så hurtigt som muligt.

Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur

Ved neuraksial anæstesi (spinal-/epiduralanæstesi) eller spinal-/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Et epiduralt eller intratekalt kateter skal fjernes mindst 5 timer inden den første dosis apixaban gives. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for tegn eller symptomer på neurologiske udfald (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der observeres neurologiske udfald, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og behandling skal iværksættes. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de potentielle fordele mod risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboseprofylakse.

Der er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af apixaban og indlagt intratekalt eller epiduralt kateter. I tilfælde af behov for dette og baseret på PK-data for apixaban, bør der være et interval på mindst 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstid) fra den sidste dosis apixaban til kateteret bliver fjernet, og mindst en dosis bør udelades, før kateteret bliver fjernet. Den næste dosis apixaban kan gives mindst 5 timer efter kateteret er blevet fjernet. Som med alle nye antikoagulantia er erfaring med neuraksial blokade begrænset, og apixaban bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved brug af neuraksial blokade.

Der foreligger ingen data om timingen af anlæggelse eller fjernelse af et neuraksialt kateter hos pædiatriske patienter, der får apixaban. Seponer apixaban i disse tilfælde, og overvej at give korttidsvirkende antikoagulantia parenteralt.

Hæmodynamisk ustabile LE-patienter og patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi

Apixaban bør ikke anvendes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med lungeemboli som er hæmodynamisk ustabile, eller som måske får behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da apixabans sikkerhed og virkning ikke er undersøgt i disse kliniske situationer.

Patienter med aktiv cancer

Patienter med aktiv cancer kan have høj risiko for både venøs tromboembolisme og blødningshændelser. Når apixaban overvejes til DVT- eller LE-behandling hos kræftpatienter, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordelene mod risiciene (se også pkt. 4.3).

Patienter med nedsat nyrefunktion

*Voksne patienter*

Begrænsede kliniske data indikerer, at apixabans plasmakoncentration er forhøjet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), hvilket kan medføre øget blødningsrisiko. Til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTE) skal apixaban anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF skal patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg have den lave dosis apixaban på 2,5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen klinisk erfaring for patienter med kreatininclearance < 15 ml/min og for patienter, som er i dialyse, og derfor bør apixaban ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Pædiatriske patienter*

Pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt og bør derfor ikke få apixaban (se pkt. 4.2 og 5.2)

Ældre patienter

Stigende alder kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Ligeledes bør samtidig administration af apixaban og ASA til ældre patienter foretages med forsigtighed på grund af potentielt øget risiko for blødning.

Legemsvægt

Hos voksne kan lav legemsvægt (< 60 kg) kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Apixaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Apixaban "Orion" kan anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzymer (ALAT/ASAT > 2 × øvre normalværdi) eller total-bilirubin ≥ 1,5 × øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør apixaban anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 5.2). Før behandling med apixaban indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

Apixaban er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Interaktion med hæmmere af både cytokrom P4503A4 (CYP3A4) og P-glycoprotein (P-gp)

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med potente CYP3A4- og P-gp-hæmmere, herunder azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse lægemidler kan øge eksponering til apixaban (se pkt. 4.5) med en faktor 2 eller mere, ved tilstedeværelsen af andre faktorer, der også øger eksponeringen til apixaban (f.eks. alvorligt nedsat nyrefunktion).

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende pædiatriske patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Interaktion med både CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig brug af apixaban med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan føre til ca. 50 % reduktion i eksponering til apixaban. I et klinisk studie hos patienter med atrieflimren, blev virkningen reduceret og der blev observeret en højere blødningsrisiko, når apixaban blev administreret sammen med både stærke CYP3A4- og P-gp-induktorer sammenlignet med, når det blev administreret alene.

Hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P‑gp, gælder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

* til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik, til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE: apixaban bør anvendes med forsigtighed.
* til behandling af DVT og behandling af LE: apixaban bør ikke anvendes, da virkningen kan være kompromitteret.

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende pædiatriske patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Hoftefraktur-kirurgi

Virkning og sikkerhed af apixaban er ikke undersøgt i kliniske studier hos patienter, som har fået foretaget kirurgisk indgreb på grund af hoftefraktur. Derfor anbefales det ikke til disse patienter.

Laboratorieparametre

Koagulationstest (f.eks. protrombintid [PT], INR og aktiveret partiel tromboplastintid [aPTT]) påvirkes som forventet af apixabans virkningsmekanisme. Ændringer i koagulationsparametrene ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet (se pkt. 5.1).

Hjælpestoffer

Apixaban "Orion" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af apixaban og ketoconazol (400 mg én gang dagligt), som er en kraftig hæmmer af både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling af det gennemsnitlige AUC for apixaban og en stigning på 1,6 gange i den gennemsnitlige Cmax for apixaban.

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp såsom azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der ikke anses for at være stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (f.eks. amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, quinidin, verapamil) forventes i mindre grad at øge plasmakoncentrationen af apixaban. Dosisjustering for apixaban er ikke nødvendig ved samtidig behandling med stoffer, der ikke er potente hæmmere af både CYP3A4 og P-gp. Diltiazem (360 mg 1 gang dagligt), som betragtes som en moderat hæmmer af CYP3A4 og en svag hæmmer af P-gp, medførte f.eks. en stigning i middel-AUC for apixaban med en faktor 1,4 og Cmax med en faktor 1,3. Naproxen (500 mg, enkeltdosis) en hæmmer af P-gp, men ikke af CYP3A4, øgede henholdsvis det gennemsnitlige AUC og Cmax med en faktor 1,5 og 1,6. Clarithromycin (500 mg to gange dagligt), som er en hæmmer af P-gp og en stærk hæmmer af CYP3A4, førte til en henholdsvis 1,6 gange og 1,3 gange stigning i middel apixaban AUC og Cmax.

CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig indtagelse af apixaban og rifampicin (en kraftig CYP3A4 og P-gp-induktor), medførte et fald i det gennemsnitlige AUC og Cmax for apixaban på henholdsvis ca. 54 % og 42 %. Samtidig brug af apixaban og andre kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan også medføre et fald i apixabans plasmakoncentrationer. Justering af apixaban-dosis er ikke nødvendig ved samtidig behandling med disse lægemidler, men hos patienter der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp bør apixaban anvendes med forsigtighed til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik, til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE.

Apixaban anbefales ikke til behandling af DVT og LE hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp, da virkningen kan være kompromitteret (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, trombocytaggregationshæmmere, SSRI’er/SNRI’er og NSAID

På grund af øget blødningsrisiko er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindiceret, undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulations­behandling, når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Efter samtidig indgivelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og apixaban (enkeltdosis på 5 mg) blev der observeret additiv virkning på anti-faktor Xa-aktiviteten.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af apixaban og 325 mg ASA én gang dagligt.

Ved samtidig behandling med apixaban og clopidogrel (75 mg én gang dagligt), kombinationen af clopidogrel 75 mg og ASA 162 mg én gang dagligt eller med prasugrel (60 mg efterfulgt af 10 mg én gang dagligt), blev der i et fase I studie ikke set relevant forlængelse af standardiseret blødningstid eller yderligere hæmning af trombocyt­aggregation sammenlignet med administration af trombocythæmmere uden apixaban. Stigninger i koagulationstests (PT, INR og aPTT) svarede til apixabans effekt alene.

Naproxen (500 mg), en hæmmer af P-gp, medførte en øgning af det gennemsnitlige AUC og Cmax for apixaban på henholdsvis 1,5 gange og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i koagulationstests blev set for apixaban. Naproxens virkning på arachidonsyre-induceret trombocytaggregation var ikke ændret, og der var ingen klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af apixaban og naproxen.

Til trods for disse fund kan nogle individer have et mere udtalt farmakodynamisk respons, når trombocythæmmere gives samtidig med apixaban. Apixaban bør anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med SSRI’er/SNRI’er, NSAID, ASA og/eller P2Y12-hæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Der er begrænset erfaring med samtidig administration med andre trombocytaggregations­hæmmere (såsom GPIIb/IIIa-receptor antagonister, dipyridamol, dextran eller sulfinpyrazon) eller trombolytika. Da disse midler øger risikoen for blødning, anbefales det ikke at administrere disse lægemidler samtidig med apixaban (se pkt. 4.4).

I studiet CV185325 blev der ikke rapporteret nogen klinisk betydningsfulde blødningshændelser hos de 12 pædiatriske patienter, der fik samtidig behandling med apixaban og ASA ≤ 165 mg dagligt.

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når apixaban blev givet samtidigt med atenolol eller famotidin. Samtidig behandling med apixaban 10 mg og atenolol 100 mg viste ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for apixaban. Efter samtidig administration af de to lægemidler var det gennemsnitlige AUC og Cmax for apixaban 15 % og 18 % lavere end, når det blev administreret alene. Administration af apixaban 10 mg og famotidin 40 mg havde ingen effekt på AUC og Cmax for apixaban.

Apixabans virkning på andre lægemidler

*In vitro* apixaban studier viste ingen hæmmende effekt på aktiviteten af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 (IC50 > 45 μM) og svag hæmmende effekt på aktiviteten af CYP2C19 (IC50 > 20 μM) ved koncentrationer, der er signifikant højere end maksimal plasmakoncentration observeret hos patienter. Apixaban inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en koncentration på op til 20 μM. Derfor forventes apixaban ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt indgivede lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. Apixaban er ikke en signifikant hæmmer af P-gp.

I nedenstående studier med raske forsøgspersoner sås ingen betydelig ændring i farmakokinetikken af digoxin, naproxen eller atenolol.

*Digoxin*

Samtidig indgivelse af apixaban (20 mg én gang dagligt) og digoxin (0,25 mg én gang dagligt), et P‑gp substrat, påvirkede ikke digoxins AUC eller Cmax. Derfor hæmmer apixaban ikke P-gp-medieret substrattransport.

*Naproxen*

Samtidig indgivelse af en enkelt dosis apixaban (10 mg) og naproxen (500 mg), som er et almindelig anvendt NSAID, påvirkede ikke naproxens AUC eller Cmax.

*Atenolol*

Samtidig indgivelse af en enkeltdosis apixaban (10 mg) og atenolol (100 mg), som er en almindelig beta-blokker, påvirkede ikke atenolols farmakokinetik.

Aktivt kul

Administration af aktivt kul nedsætter apixaban-eksponering (se pkt. 4.9).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos pædiatriske patienter.

Ovennævnte interaktionsdata blev indhentet hos voksne, og der skal tages højde for advarslerne i pkt. 4.4 for den pædiatriske population.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen data om brugen af apixaban hos gravide kvinder. Dyrestudier har hverken vist direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktions­toksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør apixaban undgås under graviditeten.

Amning

Det vides ikke om apixaban eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Tilgængelige data fra dyrestudier har vist, at apixaban udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for barnet, som ammes, kan ikke udelukkes.

Der bør træffes beslutning hvorvidt amning skal ophøre eller at ophøre/fravælge apixaban-behandling, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Studier i dyr, der blev doseret med apixaban, viste ingen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Apixaban "Orion" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af apixaban er blevet undersøgt hos voksne i 7 kliniske fase III-studier med flere end 21.000 patienter: flere end 5.000 patienter i VTEp-studierne, flere end 11.000 patienter i NVAF-studierne og flere end 4.000 patienter i VTE-behandlingsstudierne (VTEt) med en gennemsnitlig total eksponering på henholdsvis 20 dage, 1,7 år og 221 dage (se pkt. 5.1).

Almindelige bivirkninger var blødning, blodudtrædning, epistaxis og hæmatom (se tabel 2 for bivirkningsprofil og hyppighed efter indikation).

I de samlede VTEp-studier oplevede 11 % af patienterne behandlet med apixaban 2,5 mg to gange dagligt bivirkninger. Den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban var 10 % i apixaban- *versus* enoxaparinstudierne.

I NVAF-studierne var den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban 24,3 % i apixaban *versus* warfarin studiet og 9,6 % i apixaban- *versus* acetylsalicylsyre­studiet. I apixaban- *versus* warfarinstudiet var incidensen af ISTH større gastrointestinal blødning (herunder øvre gastrointestinal, nedre gastrointestinal og rektal blødning) 0,76 %/år med apixaban. Incidensen af ISTH større intraokulær blødning var 0,18 %/år med apixaban.

I VTEt-studierne var den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban 15,6 % i apixaban- *versus* enoxaparin/warfarinstudiet og 13,3 % i apixaban- *versus* placebostudiet (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabel

Tabel 3 viser bivirkningerne anført under systemorganklasse og hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) hos voksne for henholdsvis VTEp, NVAF og VTEt samt hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til < 18 år for VTEt og forebyggelse af recidiverende VTE.

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret i tabel 3 for pædiatriske patienter stammer fra studiet CV185325, hvor de fik apixaban til behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE.

**Tabel 3: Bivirkningstabel**

| **Systemorganklasse** | **Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som har gennemgået elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp)** | **Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)** | **Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt) hos voksne patienter** | **Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* |  |
| Anæmi | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Trombocytopeni | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| *Immunsystemet* |  |
| Overfølsomhed, allergisk ødem og anafylaksi | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig‡ |
| Pruritus | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig\* | Almindelig |
| Angioødem | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| *Nervesystemet* |  |
| Hjerneblødning† | Ikke kendt | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke kendt |
| *Øjne* |  |
| Blødning i øjet (herunder konjunktival blødning) | Sjælden | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| *Vaskulære sygdomme* |  |
| Blødning, hæmatom | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hypotension (herunder hypotension i forbindelse med indgrebet) | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Intra-abdominal blødning | Ikke kendt | Ikke almindelig | Ikke kendt | Ikke kendt |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |
| Epistaxis | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hæmoptyse | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Blødning fra respirationsveje | Ikke kendt | Sjælden | Sjælden | Ikke kendt |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |
| Kvalme | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Gastrointestinal blødning | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig | Ikke kendt |
| Blødning fra hæmorider | Ikke kendt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Blødning i munden | Ikke kendt | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke kendt |
| Hæmatokeksi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Rektal blødning, gingival blødning | Sjælden | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Retroperitoneal blødning | Ikke kendt | Sjælden | Ikke kendt | Ikke kendt |
| *Lever og galdeveje* |  |
| Abnorme leverfunktionsprøver, forhøjet aspartataminotransferase, stigning i basisk phosphatase, forhøjet bilirubin i blodet | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Forhøjet gamma-glutamyltransferase | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig | Ikke kendt |
| Forhøjet alaninaminotransferase | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| *Hud og subkutane væv* |  |
| Hududslæt | Ikke kendt | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Alopeci | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Erythema multiforme | Ikke kendt | Meget sjælden | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Kutan vaskulitis | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |
| Muskelblødning | Sjælden | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| *Nyrer og urinveje* |  |
| Hæmaturi | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |
| Abnorm vaginal blødning, urogenital blødning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig | Meget almindelig § |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  |
| Blødning fra administrationsstedet | Ikke kendt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| *Undersøgelser* |  |
| Okkult positiv blodprøve | Ikke kendt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* |  |
| Blodudtrædning | Almindelig | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Blødning efter operationen (herunder hæmatom efter operationen, blødning i operationssår, hæmatom efter karpunktur og blødning omkring kateter), sårsekretion, blødning fra operationsstedet (herunder hæmatom ved operationsstedet), operativ blødning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Traumatisk blødning | Ikke kendt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |

\* Der forekom ingen tilfælde af generaliseret pruritus i CV185057 (langsigtet forebyggelse af VTE)

† Udtrykket "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle eller intraspinale blødninger (dvs. hæmoragisk apopleksi eller putaminel-, cerebellar-, intraventrikulær- eller subdural blødning).

‡ Omfatter anafylaktisk reaktion, lægemiddeloverfølsomhed og overfølsomhed.

§ Omfatter kraftig menstruation, blødning mellem menstruationer og vaginal blødning.

Brugen af apixaban kan være forbundet med øget risiko for okkult eller synlig blødning fra væv eller organer, hvilket kan forårsage posthæmoragisk anæmi. Tegn, symptomer og sværhedsgrad vil variere alt efter stedet og graden eller omfanget af blødningen (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Apixabans sikkerhed er blevet undersøgt i 1 klinisk fase I-studie og 3 kliniske fase II/III-studier, som omfattede 970 patienter. Af disse fik 568 patienter en eller flere doser apixaban for en gennemsnitlig samlet eksponering på henholdsvis 1, 24, 331 og 80 dage (se pkt. 5.1). Patienterne fik vægtjusterede doser af en alderssvarende formulering af apixaban.

Samlet set var apixabans sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til < 18 år sammenlignelig med den hos voksne, og den var generelt ensartet på tværs af forskellige pædiatriske aldersgrupper.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos pædiatriske patienter var epistaxis og abnorm vaginal blødning (se tabel 3 for bivirkningsprofil og hyppigheder efter indikation).

Hos pædiatriske patienter blev epistaxis (meget almindelig), abnorm vaginal blødning (meget almindelig), overfølsomhed og anafylaksi (almindelig), pruritus (almindelig), hypotension (almindelig), hæmatokeksi (almindelig), forhøjet aspartataminotransferase (almindelig), alopeci (almindelig) og blødning efter operation (almindelig) rapporteret hyppigere end hos voksne, som fik behandling med apixaban, men i samme hyppighedskategori som for pædiatriske patienter i den gruppe, der fik standardbehandling. Den eneste undtagelse var abnorm vaginal blødning, som blev rapporteret som almindelig i standardbehandlingsgruppen. I alle tilfælde bortset fra ét blev forhøjede levertransaminaser rapporteret hos pædiatriske patienter, der fik samtidig kemoterapi mod en underliggende malignitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af apixaban kan resultere i højere risiko for blødning. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen stoppes og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase, transfusion med frisk frosset plasma eller administration af en antidot mod faktor Xa-hæmmere, bør overvejes (se pkt. 4.4).

I kontrollerede kliniske studier med oralt indgivet apixaban til raske voksne personer i doser op til 50 mg dagligt i 3-7 dage (25 mg to gange dagligt i 7 dage eller 50 mg én gang dagligt i 3 dage) blev der ikke set klinisk relevante bivirkninger.

Hos raske voksne forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af en 20 mg dosis apixaban gennemsnitlig apixaban AUC med henholdsvis 50 % og 27 % og påvirkede ikke Cmax. Apixabans gennemsnitlige halveringstid mindskedes fra henholdsvis 13,4 timer, når apixaban blev administreret alene, til 5,3 timer og 4,9 timer, når aktivt kul blev administreret 2 og 6 timer efter apixaban. Derfor kan administration af aktivt kul være hensigtsmæssig til behandling af overdosering med apixaban eller efter utilsigtet indtagelse.

Hæmodialyse reducerede apixabans AUC med 14  % hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD), når 5 mg apixaban som enkeltdosis blev administreret oralt. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

For situationer, hvor reversering af antikoagulering er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere (andexanet alfa) tilgængelig for voksne (se pkt. 4.4). Indgivelse af protrombin-kompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes. Ophævelse af apixabans farmakodynamiske virkning, påvist ved ændringer i analysen for trombindannelse, var evident i slutningen af infusionen og nåede *baseline*-værdier inden for 4 timer efter påbegyndelse af 4 faktor PCC-infusion over 30 minutter hos raske forsøgspersoner. Der er dog ingen klinisk erfaring med brug af 4 faktor PCC-præparater til at stoppe blødning hos personer, som har fået apixaban. Der er aktuelt ingen erfaring med brugen af rekombinant faktor VIIa til personer i behandling med Apixaban "Orion". Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af responset på behandlingen af blødningen.

En specifik antidot (andexanet alfa), som modvirker apixabans farmakodynamiske virkning, er ikke blevet fastlagt for den pædiatriske population (se produktresuméet for andexanet alfa). Transfusion af frisk frosset plasma eller indgivelse af PCC eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes.

Hvor det er muligt, bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hæmmere, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apixaban er en potent, oral, reversibel, direkte og yderst selektiv faktor Xa-hæmmer. Antitrombin III er ikke nødvendig for antitrombotisk aktivitet. Apixaban hæmmer frit og fibrinbundet faktor Xa samt protrombinaseaktivitet. Apixaban har ingen direkte effekt på trombocytaggregationen, men hæmmer indirekte trombocytaggregationen induceret af trombin. Ved at hæmme faktor Xa forhindrer apixaban dannelsen af trombin og udviklingen af tromber. Non-kliniske studier med apixaban i dyremodeller har vist en antitrombotisk effekt som led i forebyggelsen af arteriel- og venøs trombose ved doser der bevarede hæmostase.

Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af apixaban afspejler virkningsmekanismen (faktor Xa-hæmning). Som et resultat af faktor Xa-hæmningen forlænger apixaban koagulationstiden (protrombintiden (PT), INR og den aktiverede partielle tromboplastintid (aPPT)). Hos voksne er ændringerne i koagulationstests ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til vurdering af apixabans farmakodynamiske virkning. I analysen for trombindannelse reducerede apixaban endogent trombinpotentiale, som er en målestok for trombindannelse i humant plasma.

Apixaban udviser også anti-faktor Xa-aktivitet, afspejlet ved reduktion i faktor Xa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti-faktor Xa-prøvesæt; resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige prøvesæt. Der foreligger kun data fra kliniske studier hos voksne for Rotachrom® Heparin kromogen-analysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en tæt direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af apixaban, som når de maksimale værdier på tidspunktet for apixabans maksimale plasmakoncentrationer. Sammenhængen mellem apixabans plasmakoncentration og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmelsesvis lineær over et bredt dosisinterval for apixaban. Resultater fra studier med apixaban hos pædiatriske patienter indikerer, at det lineære forhold mellem apixabankoncentration og AXA stemmer overens med det tidligere dokumenterede forhold hos voksne. Dette understøtter apixabans dokumenterede virkningsmekanisme som en selektiv hæmmer af FXa.

Tabel 4 viser den forventede eksponering ved *steady state* og anti-faktor Xa-aktivitet for hver indikation hos voksne. Hos patienter, der tager apixaban til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik viser resultaterne et udsving på mindre end 1,6 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter med non-valvulær atrieflimren, der tager apixaban til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,7 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter, der tager apixaban til behandling af DVT og LE eller forebyggelse af recidiverende DVT og LE, viser resultaterne et udsving på mindre end 2,2 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration.

**Tabel 4: Forventet eksponering ved *steady state* og anti-faktor Xa-aktivitet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apix.****Cmax (ng/ml)** | **Apix.****Cmin (ng/ml)** | **Apix. anti-faktor Xa-aktivitet maks. (IU/ml)** | **Apix. anti-faktor Xa-aktivitet min. (IU/ml)** |
| Median [5., 95. percentil] |
| *Forebyggelse af VTE: elektiv hofte- eller knæalloplastik* |
| 2,5 mg to gange dagligt  | 77 [41, 146] | 51 [23, 109] | 1,3 [0,67; 2,4] | 0,84 [0,37; 1,8] |
| *Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: NVAF* |
| 2,5 mg to gange dagligt\* | 123 [69, 221] | 79 [34, 162] | 1,8 [1,0; 3,3] | 1,2 [0,51; 2,4] |
| 5 mg to gange dagligt  | 171 [91, 321] | 103 [41, 230] | 2,6 [1,4; 4,8] | 1,5 [0,61; 3,4] |
| *Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)* |
| 2,5 mg to gange dagligt | 67 [30, 153] | 32 [11, 90] | 1,0 [0,46; 2,5] | 0,49 [0,17; 1,4] |
| 5 mg to gange dagligt  | 132 [59, 302] | 63 [22, 177] | 2,1 [0,91; 5,2] | 1,0 [0,33; 2,9] |
| 10 mg to gange dagligt  | 251 [111, 572] | 120 [41, 335] | 4,2 [1,8; 10,8] | 1,9 [0,64; 5,8] |

\* Dosisjusteret population baseret på 2 af 3 dosisreduktionskriterier i ARISTOTLE-studiet.

Selvom behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig kontrol af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i særlige situationer, hvor kendskabet til eksponeringen til apixaban kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

*Pædiatrisk population*

Studier af apixaban hos pædiatriske patienter anvendte STA® Liquid Anti-Xa-apixaban-analysen. Resultater fra disse studier indikerer, at det lineære forhold mellem apixabankoncentration og anti-faktor Xa-aktivitet (AXA) stemmer overens med det tidligere dokumenterede forhold hos voksne. Dette understøtter apixabans dokumenterede virkningsmekanisme som en selektiv hæmmer af FXa.

På tværs af vægtgrupperne 9 til ≥ 35 kg i studiet CV185155 lå den geometriske middelværdi (%CV) for min. AXA og maks. AXA i intervallet 27,1 (22,2) ng/ml og 71,9 (17,3) ng/ml, hvilket svarer til geometriske middelværdier (%CV) for Cminss og Cmaxss på 30,3 (22) ng/ml og 80,8 (16,8) ng/ml. De eksponeringer, der blev opnået ved disse AXA-intervaller under anvendelse af doseringsskemaet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik en apixabandosis på 2,5 mg to gange dagligt.

På tværs af vægtgrupperne 6 til ≥ 35 kg i studiet CV185362 lå den geometriske middelværdi (%CV) for min. AXA og maks. AXA i intervallet 67,1 (30,2) ng/ml og 213 (41,7) ng/ml, hvilket svarer til geometriske middelværdier (%CV) for Cminss og Cmaxss på 71,3 (61,3) ng/ml og 230 (39,5) ng/ml. De eksponeringer, der blev opnået ved disse AXA-intervaller under anvendelse af doseringsskemaet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik en apixabandosis på 5 mg to gange dagligt.

På tværs af vægtgrupperne 6 til ≥ 35 kg i studiet CV185325 lå den geometriske middelværdi (%CV) for min. AXA og maks. AXA i intervallet 47,1 (57,2) ng/ml og 146 (40,2) ng/ml, hvilket svarer til geometriske middelværdier (%CV) for Cminss og Cmaxss på 50 (54,5) ng/ml og 144 (36,9) ng/ml. De eksponeringer, der blev opnået ved disse AXA-intervaller under anvendelse af doseringsskemaet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik en apixabandosis på 5 mg to gange dagligt.

Den forventede eksponering ved steady state og anti-faktor Xa-aktivitet for studierne med pædiatriske patienter tyder på, at udsvingene fra højeste til laveste apixabankoncentration og AXA-niveauer ved steady state var ca. 3 gange (min., maks.: 2,65-3,22) i den samlede population.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Forebyggelse af VTE (VTEp): elektiv hofte- eller knæalloplastik*

Det kliniske program for apixaban blev udformet til at påvise apixabans virkning og sikkerhed i forebyggelsen af VTE i et bredt udvalg af voksne patienter, som fik elektiv hofte- og knæalloplastik. I alt 8.464 patienter blev randomiseret til to pivotale, dobbeltblindede, multinationale studier, hvor apixaban 2,5 mg indgivet oralt to gange dagligt (4.236 patienter) blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg én gang dagligt (4.228 patienter). Af det samlede antal patienter var 1.262 patienter (618 i apixaban-gruppen) i alderen 75 år eller ældre, 1.004 patienter (499 i apixaban-gruppen) havde lav legemsvægt (≤ 60 kg), 1.495 patienter (743 i apixaban-gruppen) havde BMI ≥ 33 kg/m2, og 415 patienter (203 i apixaban-gruppen) havde moderat nedsat nyrefunktion.

ADVANCE-3-studiet omfattede 5.407 patienter, som fik elektiv hoftealloplastik, og ADVANCE-2-studiet omfattede 3.057 patienter, som fik elektiv knæalloplastik. Patienterne fik enten apixaban 2,5 mg apixaban indgivet oralt to gange dagligt eller enoxaparin 40 mg indgivet subkutant én gang dagligt. Første dosis apixaban blev givet 12-24 timer efter operationen, hvorimod enoxaparin blev givet 9-15 timer før operationen. Både apixaban og enoxaparin blev givet i 32-38 dage i ADVANCE‑3-studiet og i 10-14 dage i ADVANCE-2-studiet.

Baseret på patientjournaler for den undersøgte population i ADVANCE-3 og ADVANCE-2 (8.464 patienter) havde 46 % hypertension, 10 % hyperlipidæmi, 9 % diabetes og 8 % iskæmisk hjertesygdom.

Sammenlignet med enoxaparin viste apixaban statistisk superior reduktion i det primære endepunkt (kombination af alle VTE/alle dødsårsager), og i det alvorlige VTE-endepunkt (kombination af proksimal DVT, ikke-dødelig LE og VTE-relateret død), ved både elektiv hofte- eller knæalloplastik (se tabel 5).

**Tabel 5: Effektparametre i pivotale fase III-studier**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studie** | **ADVANCE-3 (hofte)** | **ADVANCE-2 (knæ)** |
| BehandlingDosisBehandlingsvarighed | Apixaban2.5 mg oraltto gange dagligt35 ± 3 d | Enoxaparin40 mg s.c.én gang dagligt35 ± 3 d | p-værdi | Apixaban2.5 mg oraltto gange dagligt12 ± 2 d | Enoxaparin40 mg s.c.én gang dagligt12 ± 2 d | p-værdi |
| Total VTE/alle dødsårsager |
| Antal tilfælde/patienterForekomst | 27/1.9491,39 % | 74/1.9173,86 % | < 0,0001 | 147/97615,06 % | 243/99724,37 % | < 0,0001 |
| Relativ risiko95 % CI | 0.36(0,22; 0,54) |  | 0,62(0,51; 0,74) |  |
| Alvorlig VTE |
| Antal tilfælde/patienterForekomst | 10/2.1990,45 % | 25/2.1951,14 % | 0,0107 | 13/1.1951,09 % | 26/1.1992,17 % | 0,0373 |
| Relativ risiko95 % CI | 0,40(0,15; 0,80) |  | 0,50(0,26; 0,97) |  |

Sikkerhedsendepunkter for alvorlig blødning (kombination af alvorlig blødning og CRNM-blødning og alle blødninger) viste samme hyppighed for patienter behandlet med apixaban 2,5 mg som for patienter behandlet med enoxaparin 40 mg (se tabel 6). Alle blødnings­kriterierne inkluderede blødning i operationssåret.

**Tabel 6: Blødningsforekomst i pivotale fase III-studier\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ADVANCE-3** | **ADVANCE-2** |
|  | Apixaban2,5 mg to gange dagligt35 ± 3 d | Enoxaparin40 mg s.c. én gang dagligt35 ± 3 d | Apixaban2,5 mg to gange dagligt12 ± 2 d | Enoxaparin40 mg s.c. én gang dagligt12 ± 2 d |
| Alle behandlede | n = 2.673 | n = 2.659 | n = 1.501 | n = 1.508 |
| ***Behandlingsperiode***1 |
| Alvorlige | 22 (0,8 %) | 18 (0,7 %) | 9 (0,6 %) | 14 (0,9 %) |
| Dødelige | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alvorlige + CRNM† | 129 (4,8 %) | 134 (5,0 %) | 53 (3,5 %) | 72 (4,8 %) |
| Alle | 313 (11,7 %) | 334 (12,6 %) | 104 (6,9 %) | 126 (8,4 %) |
| ***Behandlingsperiode efter operation***2 |
| Alvorlige | 9 (0,3 %) | 11 (0,4 %) | 4 (0,3 %) | 9 (0,6 %) |
| Dødelige | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alvorlige + CRNM† | 96 (3,6 %) | 115 (4,3 %) | 41 (2,7 %) | 56 (3,7 %) |
| Alle | 261 (9,8 %) | 293 (11,0 %) | 89 (5,9 %) | 103 (6,8 %) |

\* Alle blødningskriterierne inkluderer blødning i operationssåret

1 Omfatter hændelser efter første dosis af enoxaparin (før operation)

2 Omfatter hændelser efter første dosis af apixaban (efter operation)

† Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

Den samlede forekomst af bivirkninger som blødning, anæmi og transaminase-abnormiteter (f.eks. ALAT-niveauer) var numerisk lavere hos patienter, der fik apixaban sammenlignet med enoxaparin i fase II- og fase III-studier med elektiv hofte- eller knæalloplastik.

I knæalloplastik studiet blev der i løbet af den tilsigtede behandlingsperiode observeret 4 tilfælde af lungeembolier (LE) i apixaban-gruppen og ingen tilfælde i enoxaparin-gruppen. Man kender ikke årsagen til det højere antal tilfælde af LE.

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF)*

I alt 23.799  voksne patienter blev randomiseret i det kliniske program (ARISTOTLE: apixaban *versus* warfarin, AVERROES: apixaban *versus* ASA) herunder 11.927 randomiseret til apixaban. Programmet var tilrettelagt med henblik på at påvise apixabans sikkerhed og effekt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) og en eller flere risikofaktorer såsom:

* tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk attak (TIA)
* alder ≥ 75 år
* hypertension
* diabetes mellitus
* symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ II).

*ARISTOTLE-studiet*

I ARISTOTLE-studiet blev i alt 18.201 voksne patienter randomiseret til dobbeltblind behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt til udvalgte patienter [4,7 %], se pkt. 4.2) eller warfarin (ønsket INR-område 2,0-3,0), patienterne fik det aktive stof i studiet i 20 måneder gennemsnitligt. Gennemsnitsalderen var 69,1 år, gennemsnitlig CHADS2-score var 2,1, og 18,9 % af patienterne havde haft forudgående apopleksi eller TIA.

I studiet var apixaban statistisk signifikant overlegen på det primære endepunkt for forebyggelse af apopleksi (hæmoragisk eller iskæmisk) og systemisk emboli (se tabel 7) sammenlignet med warfarin.

**Tabel 7: Effektresultater hos patienter med atrieflimren i ARISTOTLE-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban N = 9.120****n (%/år)** | **Warfarin N = 9.081****n (%/år)** | ***Hazard ratio*****(95 % CI)** | **p-værdi** |
| Apopleksi eller systemisk emboli | 212 (1,27) | 265 (1,60) | 0,79 (0,66; 0,95) | 0,0114 |
| Apopleksi |  |  |  |  |
| Iskæmisk eller uspecificeret | 162 (0,97) | 175 (1,05) | 0,92 (0,74; 1,13) |  |
| Hæmoragisk | 40 (0,24) | 78 (0,47) | 0,51 (0,35; 0,75) |  |
| Systemisk emboli | 15 (0,09) | 17 (0,10) | 0,87 (0,44; 1,75) |  |

Hos patienter randomiseret til warfarin var gennemsnitstid i terapeutisk interval (TTI) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban gav reduktion af apopleksi og systemisk emboli sammenlignet med warfarin på tværs af de forskellige niveauer af center TTI; for centre i den højeste kvartil af TTI var *hazard ratio* for apixaban *versus* warfarin 0,73 (95 % CI, 0,38; 1,40).

Sekundære nøgleendepunkter for større blødning og død uanset årsag blev testet i en præspecificeret hierarkisk teststrategi for at kontrollere for den generelle type 1-fejl i studiet. Der blev opnået statistisk signifikant overlegenhed på de sekundære endepunkter for både større blødning og død uanset årsag (se tabel 8). Med forbedret monitorering af INR mindskes de observerede fordele ved apixaban i forhold til warfarin på død uanset årsag.

**Tabel 8: Sekundære endepunkter hos patienter med atrieflimren i ARISTOTLE-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban****N = 9.088****n (%/år)** | **Warfarin****N = 9.052****n (%/år)** | ***Hazard ratio*****(95 % CI)** | **p-værdi** |
| Blødningsresultater |
| Større\* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | < 0,0001 |
| Dødelig | 10 (0,06) | 37 (0,24) |  |  |
| Intrakraniel | 52 (0,33) | 122 (0,80) |  |  |
| Større + CRNM† | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61; 0,75) | < 0,0001 |
| Alle | 2 356 (18,1) | 3 060 (25,8) | 0,71 (0,68; 0,75) | < 0,0001 |
| Andre endepunkter |
| Død uanset årsag | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Myokardieinfarkt | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) |  |

\* Større blødning defineret iht. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

Den samlede frekvens af afbrudt behandling på grund af bivirkninger relateret til behandlingen var 1,8 % for apixaban og 2,6 % for warfarin i ARISTOTLE-studiet.

Effekten på præspecificerede undergrupper, herunder CHADS2-score, alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA og diabetes, var sammenlignelig med resultaterne for den samlede population, der deltog i studiet.

Incidensen af ISTH større gastrointestinal blødning (herunder øvre gastrointestinal, nedre gastrointestinal og rektal blødning) var 0,76 %/år med apixaban og 0,86 %/år med warfarin.

Resultaterne for større blødning i de præspecificerede undergrupper herunder CHADS2-score, alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA og diabetes var sammenlignelig med resultatet for den samlede population i dette studie.

*AVERROES-studiet*

I AVERROES-studiet blev i alt 5.598 voksne patienter, som af investigatorerne blev bedømt som uegnede til VKA, randomiseret til behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt hos udvalgte patienter [6,4 %], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA blev givet som én daglig dosis på 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) efter investigatorernes skøn. Patienter fik det aktive stof i studiet i 14 måneder gennemsnitlig. Gennemsnitsalderen var 69,9 år, gennemsnitlig CHADS2-score var 2,0 og 13,6 % af patienterne havde tidligere haft apopleksi eller TIA.

De mest almindelige årsager til uegnethed til VKA-behandling i AVERROES-studiet omfattede: ude af stand til/vil sandsynligvis ikke kunne opnå INR’er med nødvendige intervaller (42,6 %), patient afslog behandling med VKA (37,4 %), CHADS2-score = 1 og lægen frarådede VKA (21,3 %), patient vil muligvis ikke være i stand til at følge patientvejledningen for VKA-lægemidler (15,0 %) og problemer/forventede problemer med at komme i kontakt med patienten i tilfælde af akut dosisændring (11,7 %).

AVERROES blev afbrudt tidligt i forløbet efter anbefaling af den uafhængige datamonitoreringskomite (*The Independent Data Monitoring Committee*) på grund af klar evidens for reduktion af apopleksi og systemisk emboli med en acceptabel sikkerhedsprofil.

Den samlede frekvens af afbrudt behandling på grund af bivirkninger relateret til behandlingen var 1,5 % for apixaban og 1,3 % for ASA i AVERROES-studiet.

I studiet viste apixaban statistisk signifikant overlegenhed på det primære endepunkt for forebyggelse af apopleksi (hæmoragisk, iskæmisk eller uspecificeret) og systemisk emboli (se tabel 9) sammenlignet med ASA.

**Tabel 9: Vigtigste effektparametre hos patienter med atrieflimren i AVERROES-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban****N = 2.807****n (%/år)** | **ASA****N = 2.791****n (%/år)** | ***Hazard ratio*****(95 % CI)** | **p-værdi** |
| Apopleksi eller systemisk emboli\* | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | < 0,0001 |
| Apopleksi |  |  |  |  |
| Iskæmisk eller uspecificeret | 43 (1,37) | 97 (3,11) | 0,44 (0,31; 0,63) |  |
| Hæmoragisk | 6 (0,19) | 9 (0,28) | 0,67 (0,24; 1,88) |  |
| Systemisk emboli | 2 (0,06) | 13 (0,41) | 0,15 (0,03; 0,68) |  |
| Apopleksi, systemisk emboli, MI eller vaskulær død\*† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Myokardieinfarkt | 24 (0,76) | 28 (0,89) | 0,86 (0,50; 1,48) |  |
| Vaskulær død | 84 (2,65) | 96 (3,03) | 0,87 (0,65; 1,17) |  |
| Død uanset årsag† | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

\* Vurderet ved sekventiel teststrategi udviklet for at kontrollere for den generelle type I-fejl i studiet.

† Sekundært endepunkt.

Der var ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af større blødning mellem apixaban og ASA (se tabel 10).

**Tabel 10: Blødningshændelser hos patienter med atrieflimren i AVERROES-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban****N = 2.798****n (%/år)** | **ASA****N = 2.780****n (%/år)** | ***Hazard ratio*****(95 %CI)** | **p-værdi** |
| Større\* | 45 (1,41) | 29 (0,92) | 1,54 (0,96; 2,45) | 0,0716 |
| Dødelige, n | 5 (0,16) | 5 (0,16) |  |  |
| Intrakraniel, n | 11 (0,34) | 11 (0,35) |  |  |
| Større + CRNM† | 140 (4,46) | 101 (3,24) | 1,38 (1,07; 1,78) | 0,0144 |
| Alle | 325 (10,85) | 250 (8,32) | 1,30 (1,10; 1,53) | 0,0017 |

\* Større blødning defineret ifølge *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

*NVAF-patienter med AKS og/eller som har fået foretaget PCI*

I AUGUSTUS, et åbent, randomiseret, kontrolleret studie med et 2 × 2 faktorielt design, blev der inkluderet 4.614 voksne patienter med NVAF, som havde AKS (43 %) og/eller fik foretaget PCI (56 %). Alle patienter fik baggrundsbehandling med en P2Y12-hæmmer (clopidogrel: 90,3 %) ordineret i henhold til lokal standardbehandling.

Patienterne blev randomiseret op til 14 dage efter AKS og/eller PCI til enten apixaban 5 mg to gange dagligt (2,5 mg to gange dagligt, hvis to eller flere af kriterierne for dosisreduktion var opfyldt; 4,2 % fik lavere dosis) eller VKA og til enten ASA (81 mg én gang dagligt) eller placebo. Gennemsnitsalderen var 69,9 år, 94 % af de randomiserede patienter havde en CHA2DS2-VASc-score > 2, og 47 % havde en HAS-BLED-score > 3. For patienter randomiseret til VKA var andelen af tid i terapeutisk interval (TTI) (INR 2-3) 56 %, med 32 % af tiden under TTI og 12 % over TTI.

Det primære formål med AUGUSTUS var at vurdere sikkerheden, med det primære endepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning. I sammenligningen mellem apixaban og VKA forekom det primære sikkerhedsendepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning måned 6 hos 241 (10,5 %) og 332 (14,7 %) patienter i henholdsvis apixaban-gruppen og VKA-gruppen (HR = 0,69, 95 % CI: 0,58; 0,82; 2-sidet p < 0,0001 for non-inferioritet og p < 0,0001 for superioritet). For VKA viste yderligere analyser, der brugte undergrupper ud fra TTI, at den højeste forekomst af blødning var forbundet med den laveste kvartil af TTI. Forekomsten af blødning var sammenlignelig for apixaban og den højeste kvartil af TTI.

I sammenligningen mellem ASA og placebo forekom det primære sikkerhedsendepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebogruppen (HR = 1,88, 95 % CI: 1,58; 2,23; 2-sidet p < 0,0001).

Specifikt forekom alvorlig blødning eller CRNM-blødning hos 157 (13,7 %) og 84 (7,4 %) patienter behandlet med apixaban i henholdsvis ASA-gruppen og placebogruppen. Hos patienter behandlet med VKA forekom alvorlig blødning eller CRNM-blødning hos 208 (18,5 %) og 122 (10,8 %) patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebogruppen.

Andre effekter af behandlingen blev vurderet som et sekundært studieformål med sammensatte endepunkter.

I sammenligningen mellem apixaban og VKA forekom det sammensatte endepunkt af dødsfald eller genindlæggelse hos 541 (23,5 %) og 632 (27,4 %) patienter i henholdsvis apixaban- og VKA-gruppen. Det sammensatte endepunkt af dødsfald eller iskæmisk hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt, stenttrombose eller akut revaskularisering) forekom hos 170 (7,4 %) og 182 (7,9 %) patienter i henholdsvis apixaban- og VKA-gruppen.

I sammenligningen mellem ASA og placebo forekom det sammensatte endepunkt af dødsfald eller genindlæggelse hos 604 (26,2 %) og 569 (24,7 %) patienter i henholdsvis ASA- og placebogruppen. Det sammensatte endepunkt af dødsfald eller iskæmisk hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt, stenttrombose eller akut revaskularisering) forekom hos 163 (7,1 %) og 189 (8,2 %) patienter i henholdsvis ASA- og placebogruppen.

*Patienter, der gennemgår kardiovertering*

EMANATE, et åbent multicenterstudie, inkluderede 1.500 voksne patienter, som enten var oral antikoagulant-naive eller forudbehandlet mindre end 48 timer og med planlagt kardiovertering for NVAF. Patienterne blev randomiseret 1:1 til apixaban eller til heparin og/eller VKA til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser. Der blev udført elektrisk og/eller farmakologisk kardiovertering efter mindst 5 doser af 5 mg apixaban to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt til udvalgte patienter (se pkt. 4.2)) eller mindst 2 timer efter en støddosis på 10 mg (eller en støddosis på 5 mg til udvalgte patienter (se pkt. 4.2)), hvis tidligere kardiovertering var nødvendig. I apixaban-gruppen fik 342 patienter en støddosis (331 patienter fik en dosis på 10 mg, og 11 patienter fik en dosis på 5 mg).

Der var ingen slagtilfælde (0 %) i apixaban-gruppen (n = 753), og 6 (0,80 %) slagtilfælde i heparin- og/eller VKA-gruppen (n = 747; RR 0,00; 95 % CI 0,00; 0,64). Død uanset årsag forekom hos 2 patienter (0,27 %) i apixaban-gruppen og 1 patient (0,13 %) i heparin- og/eller VKA-gruppen. Der blev ikke rapporteret hændelser om systemisk emboli.

Større blødning og CRNM-blødningshændelser opstod hos henholdsvis 3 (0,41 %) og 11 (1,50 %) patienter i apixaban-gruppen sammenlignet med 6 (0,83 %) og 13 (1,80 %) patienter i heparin- og/eller VKA-gruppen.

Dette eksplorative studie viste sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem apixaban- og heparin- og/eller VKA-behandlingsgrupperne i forbindelse med kardiovertering.

*Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)*

Det kliniske program (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) med voksne var designet til at påvise apixabans virkning og sikkerhed ved behandling af DVT og/eller LE (AMPLIFY), og ved langvarig behandling til forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter 6 til 12 måneders antikoagulationsbehandling ved DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studier var randomiserede, parallel-gruppe, dobbeltblinde, multinationale studier med patienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de vigtigste sikkerhed- og virkningsendepunkter blev vurderet af en uafhængig, blindet komite.

*AMPLIFY-studiet*

I AMPLIFY-studiet blev i alt 5.395 voksne patienter randomiseret til behandling med apixaban 10 mg oralt to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af apixaban 5 mg oralt to gange dagligt i 6 måneder eller til enoxaparin 1 mg/kg subkutant to gange dagligt i mindst 5 dage (indtil INR ≥ 2) og warfarin (målinterval for INR 2,0-3,0) oralt i 6 måneder.

Gennemsnitsalderen var 56,9 år, og 89,8 % af de randomiserede patienter havde uprovokerede VTE-hændelser.

Patienter randomiseret til warfarin var gennemsnitligt 60,9 % af tiden i terapeutisk interval (INR 2,0‑3,0). Apixaban viste en reduktion af recidiverende symptomatisk VTE eller VTE-relateret død på tværs af de forskellige niveauer af center-TTI; for centre i den højeste kvartil af TTI var den relative risiko for apixaban versus enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % CI 0,39-1,61).

I studiet blev apixaban vist non-inferior til enoxaparin/warfarin i det sammensatte primære endepunkt af bekræftet recidiverende symptomatisk VTE (ikke-dødelig DVT eller ikke-dødelig LE) eller VTE-relateret død (se tabel 11).

**Tabel 11: Effektresultater i AMPLIFY-studiet**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban N = 2.609****n (%)** | **Enoxaparin/warfarin****N = 2.635****n (%)** | **Relativ risiko****(95 % CI)** |
| VTE eller VTE-relateret død | 59 (2,3) | 71 (2,7) | 0,84 (0,60; 1,18)\* |
| DVT | 20 (0,7) | 33 (1,2) |  |
| LE | 27 (1,0) | 23 (0,9) |  |
| VTE-relateret død | 12 (0,4) | 15 (0,6) |  |
| VTE eller død uanset årsag | 84 (3,2) | 104 (4,0) | 0,82 (0,61; 1,08) |
| VTE eller kardiovaskulær relateret død | 61 (2,3) | 77 (2,9) | 0,80 (0,57; 1,11) |
| VTE, VTE-relateret død eller alvorlig blødning | 73 (2,8) | 118 (4,5) | 0,62 (0,47; 0,83) |

\* Non-inferior sammenlignet med enoxaparin/warfarin (p < 0,0001)

Apixabans virkning ved initial behandling af VTE var sammenlignelig for patienter, som blev behandlet for LE (relativ risiko 0,9; 95 % CI (0,5-1,6]) og DVT (relativ risiko 0,8; 95 % CI (0,5-1,3]). Virkningen på tværs af undergrupper, herunder alder, køn, body mass index (BMI), nyrefunktion, omfang af LE-indeks, placering af DVT-trombose og tidligere parenteral heparin, var generelt ens.

Det primære sikkerhedsendepunkt var større blødning. I studiet var apixaban statistisk superior til enoxaparin/warfarin i det primære sikkerhedsendepunkt (relativ risiko 0,31; 95 % konfidensinterval [0,17-0,55], p < 0,0001) (se tabel 12).

**Tabel 12: Blødningsresultater i AMPLIFY-studiet**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban****N = 2.676****n (%)** | **Enoxaparin/warfarin****N = 2.689****n (%)** | **Relativ risiko****(95 % CI)** |
| Større | 15 (0,6) | 49 (1,8) | 0,31 (0,17; 0,55) |
| Større+ CRNM† | 115 (4,3) | 261 (9,7) | 0,44 (0,36; 0,55) |
| Mindre | 313 (11,7) | 505 (18,8) | 0,62 (0,54; 0,70) |
| Alle | 402 (15,0) | 676 (25,1) | 0,59 (0,53; 0,66) |

† Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

Bekræftet større blødning og CRNM-blødning på ethvert anatomisk sted var generelt lavere i apixaban-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin gruppen. Bekræftet ISTH større gastrointestinal blødning forekom hos 6 (0,2 %) af de apixaban-behandlede patienter og hos 17 (0,6 %) af de enoxaparin/warfarin-behandlede patienter.

*AMPLIFY-EXT-studiet*

I AMPLIFY-EXT-studiet blev i alt 2.482 voksne patienter randomiseret til behandling med apixaban 2,5 mg oralt to gange dagligt, apixaban 5 mg oralt to gange dagligt eller placebo i 12 måneder efter at have afsluttet 6 til 12 måneders initial antikoagulationsbehandling. Af disse deltog 836 patienter (33,7 %) i AMPLIFY-studiet, inden de indgik i AMPLIFY-EXT-studiet.

Gennemsnitsalderen var 56,7 år, og 91,7 % af de randomiserede patienter havde uprovokerede VTE-hændelser.

I studiet var begge doser apixaban statistisk superior til placebo i det primære endepunkt symptomatisk, recidiverende VTE (ikke-dødelig DVT eller ikke-dødelig LE) eller død uanset årsag (se tabel 13).

**Tabel 13: Effektresultater i AMPLIFY-EXT-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban** | **Apixaban** | **Placebo** | **Relative risk (95 % CI)** |
|  | **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 (%) |  |  |
| Recidiverende VTE eller død uanset årsag | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24(0,15; 0,40)¥ | 0,19(0,11; 0,33)¥ |
| DVT\* | 6 (0,7) | 7 (0,9) | 53 (6,4) |  |  |
| LE\* | 7 (0,8) | 4 (0,5) | 13 (1,6) |  |  |
| Død uanset årsag  | 6 (0,7) | 3 (0,4) | 11 (1,3) |  |  |
| Recidiverende VTE eller VTE-relateret død | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19(0,11; 0,33) | 0,20(0,11; 0,34) |
| Recidiverende VTE eller kardiovaskulær relateret død | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18(0,10; 0,32) | 0,19(0,11; 0,33) |
| Ikke-dødelig DVT† | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11(0,05; 0,26) | 0,15(0,07; 0,32) |
| Ikke-dødelig LE† | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51(0,22; 1,21) | 0,27(0,09; 0,80) |
| VTE-relateret død | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 7 (0,8) | 0,28(0,06; 1,37) | 0,45(0,12; 1,71) |

¥ p-værdi < 0,0001

\* For patienter med mere end én hændelse, som bidrog til det sammensatte endepunkt, blev kun den første hændelse rapporteret (f.eks. hvis en forsøgsperson oplevede både DVT og herefter LE, blev kun DVT rapporteret)

† De enkelte forsøgspersoner kunne opleve mere end én hændelse og være repræsenteret i begge klassifikationer

Apixabans effekt ved forebyggelse af recidiv af VTE blev opretholdt på tværs af undergrupperne, herunder alder, køn, BMI og nyrefunktion.

Det primære sikkerhedsendepunkt var større blødning i behandlingsperioden. I studiet var incidensen af større blødning for begge doser apixaban ikke statistisk forskellig fra placebo. Der var ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af større + CRNM, mindre og alle blødninger mellem behandlingsgrupperne, der fik apixaban 2,5 mg dagligt og placebo (se tabel 14).

**Tabel 14: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban** | **Apixaban** | **Placebo** | **Relativ risiko (95 % CI)** |
|  | **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 (%) |  |  |
| Større | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 4 (0,5) | 0,49(0,09; 2,64) | 0,25(0,03; 2,24) |
| Større + CRNM† | 27 (3,2) | 35 (4,3) | 22 (2,7) | 1,20(0,69; 2,10) | 1,62(0,96; 2,73) |
| Mindre | 75 (8,9) | 98 (12,1) | 58 (7,0) | 1,26(0,91; 1,75) | 1,70(1,25; 2,31) |
| Alle | 94 (11,2) | 121 (14,9) | 74 (9,0) | 1,24(0,93; 1,65) | 1,65(1,26; 2,16) |

† Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

Bekræftet ISTH større gastrointestinal blødning forekom hos 1 (0,1 %) af de apixaban-behandlede patienter, som fik dosen på 5 mg dagligt, hos ingen af patienterne, som fik dosen på 2,5 mg dagligt og hos 1 (0,1 %) af patienterne, som fik placebo.

Pædiatrisk population

*Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter i alderen fra 28 dage til under 18 år*

Studiet CV185325 var et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent multicenterstudie med apixaban til behandling af VTE hos pædiatriske patienter. Dette deskriptive virknings- og sikkerhedsstudie omfattede 217 pædiatriske patienter, som havde behov for antikoagulationsbehandling mod VTE og forebyggelse af recidiverende VTE. 137 patienter var i aldersgruppe 1 (12 til < 18 år), 44 patienter var i aldersgruppe 2 (2 til < 12 år), 32 patienter var i aldersgruppe 3 (28 dage til < 2 år), og 4 patienter var i aldersgruppe 4 (fødsel til < 28 dage). Indeks-VTE blev bekræftet med billeddiagnostik og blev bedømt uafhængigt. Forud for randomisering blev patienterne behandlet med standard-antikoagulationsbehandling i op til 14 dage (middelvarighed (SD) af standard-antikoagulationsbehandling forud for påbegyndelse af studielægemidlet var 4,8 (2,5) dage, og 92,3 % af patienterne påbegyndte behandlingen ≤ 7 dage). Patienterne blev randomiseret i et 2:1-forhold til en alderssvarende formulering af apixaban (doser justeret i henhold til legemsvægt svarende til en støddosis på 10 mg to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af 5 mg to gange dagligt hos voksne) eller standardbehandling. Hos patienter i alderen 2 til < 18 år bestod standardbehandlingen af lavmolekylære hepariner (LMWH), ufraktionerede hepariner (UFH) eller vitamin K-antagonister (VKA). Hos patienter i alderen 28 dage til < 2 år vil standardbehandling være begrænset til hepariner (UFH eller LMWH). Den primære behandlingsfase varede i 42 til 84 dage for patienter i alderen < 2 år og i 84 dage for patienter i alderen > 2 år. Patienter i alderen 28 dage til < 18 år, som blev randomiseret til at få apixaban, kunne fortsætte med behandling med apixaban i yderligere 6 til 12 uger i forlængelsesfasen.

Det primære virkningsendepunkt var sammensat af alle tilfælde af billedbekræftet og bedømt symptomatisk og asymptomatisk recidiverende VTE og VTE-relateret dødsfald. Ingen patienter i nogen af behandlingsgrupperne døde af VTE-relaterede årsager. I alt 4 patienter (2,8 %) i apixaban-gruppen og 2 patienter (2,8 %) i standardbehandlingsgruppen havde mindst 1 bedømt tilfælde af symptomatisk eller asymptomatisk recidiverende VTE.

Medianomfanget af eksponering hos 143 behandlede patienter i apixaban-gruppen var 84,0 dage. Eksponering oversteg 84 dage hos 67 patienter (46,9 %). Det primære sikkerhedsendepunkt, som var sammensat af alvorlig blødning og CRNM-blødning, blev set hos 2 patienter (1,4 %), der fik apixaban, versus 1 patient (1,4 %), der fik standardbehandling. RR var 0,99 (95 % CI 0,1; 10,8). Alle tilfælde vedrørte en CRNM-blødning. Mindre blødning blev rapporteret hos 51 patienter (35,7 %) i apixaban-gruppen og 21 patienter (29,6 %) i standardbehandlingsgruppen. RR var 1,19 (95 % CI 0,8; 1,8).

Større blødning blev defineret som blødning, der opfylder et eller flere af følgende kriterier: (i) dødelig blødning, (ii) klinisk synlig blødning forbundet med et fald i Hgb på mindst 20 g/l (2 g/dl) i en periode på 24 timer, (iii) blødning, der er retroperitoneal, pulmonal, intrakraniel eller på en anden måde involverer centralnervesystemet, og (iv) blødning, der kræver kirurgisk indgreb på en operationsstue (herunder interventionel radiologi).

CRNM-blødning blev defineret som blødning, der opfylder et eller begge af følgende: (i) synlig blødning, for hvilken der administreres et blodprodukt, og som ikke direkte kan tilskrives en forsøgspersons underliggende medicinske tilstand, og (ii) blødning, der kræver medicinsk eller kirurgisk indgreb for at genoprette hæmostase, bortset fra på en operationsstue.

Mindre blødning blev defineret som et synligt eller makroskopisk tegn på blødning, der ikke opfylder ovenstående kriterier for hverken større blødning eller klinisk relevant, ikke-alvorlig blødning. Menstruation blev klassificeret som en mindre blødningshændelse frem for en klinisk relevant, ikke-alvorlig blødning.

Blandt 53 patienter, som overgik til forlængelsesfasen og blev behandlet med apixaban, blev der ikke rapporteret nogen hændelser med symptomatisk og asymptomatisk recidiverende VTE eller VTE-relateret mortalitet. Ingen patienter i forlængelsesfasen oplevede en blødningshændelse, der blev bedømt at være større, eller CRNM. 8 patienter (8/53; 15,1 %) i forlængelsesfasen oplevede mindre blødningshændelser.

Der var 3 dødsfald i apixaban-gruppen og 1 dødsfald i standardbehandlingsgruppen, og de blev alle vurderet at være ikke-behandlingsrelaterede af investigatoren. Ingen af disse dødsfald skyldtes en hændelse med VTE eller blødning ifølge bedømmelsen fra den uafhængige bedømmelseskomité.

Sikkerhedsdatabasen for apixaban hos pædiatriske patienter er baseret på studiet CV185325 om behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE, suppleret med PREVAPIX-ALL-studiet og SAXOPHONE-studiet om primær profylakse for VTE samt studiet CV185118 med enkeltdoser. Det omfatter 970 pædiatriske patienter, hvoraf 568 fik apixaban.

Der er ingen godkendt pædiatrisk indikation til primær profylakse af VTE.

*Forebyggelse af VTE hos pædiatriske patienter med akut lymfoblastisk leukæmi eller lymfoblastisk lymfom (ALL, LL)*

I studiet PREVAPIX-ALL blev i alt 512 patienter i alderen ≥ 1 til < 18 år med ny diagnosticeret ALL eller LL, som fik induktionskemoterapi med asparaginase via indlagt udstyr til centralvenøs adgang, randomiseret 1:1 til ikke-blindet tromboprofylakse med apixaban eller standardbehandling (uden systemiske antikoagulantia). Apixaban blev administreret i henhold til et skema med faste doser efter legemsvægt, som havde til formål at sikre eksponeringer, der kunne sammenlignes med dem, der sås hos voksne, som fik 2,5 mg to gange dagligt (se tabel 15). Apixaban blev givet som en 2,5 mg tablet, 0,5 mg tablet eller 0,4 mg/ml oral opløsning. Medianvarigheden af eksponering i apixaban-gruppen var 25 dage.

**Tabel 15: Apixaban-dosering i studiet PREVAPIX-ALL**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vægtinterval** | **Doseringsskema** |
| 6 til < 10,5 kg | 0,5 mg to gange dagligt |
| 10,5 til < 18 kg | 1 mg to gange dagligt |
| 18 til < 25 kg | 1,5 mg to gange dagligt |
| 25 til < 35 kg | 2 mg to gange dagligt |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg to gange dagligt |

Det primære virkningsendepunkt var sammensat af bekræftet symptomatisk og asymptomatisk ikke-dødelig dyb venetrombose, lungeemboli, cerebral sinusvenetrombose og venøs tromboemboli-relateret dødsfald. Incidensen af det primære virkningsendepunkt var 31 (12,1 %) i apixaban-gruppen *versus* 45 (17,6 %) i standardbehandlingsgruppen. Den relative risikoreduktion opnåede ikke signifikans.

Sikkerhedsendepunkterne blev vurderet i henhold til ISTH-kriterier. Det primære sikkerhedsendepunkt, større blødning, forekom hos 0,8 % af patienterne i hver behandlingsgruppe. CRNM-blødning forekom hos 11 patienter (4,3 %) i apixaban-gruppen og 3 patienter (1,2 %) i standardbehandlingsgruppen. Den mest almindelige hændelse med CRNM-blødning, der bidrog til behandlingsforskellen, var epistaxis af let til moderat intensitet. Hændelser i form af mindre blødning forekom hos 37 patienter i apixaban-gruppen (14,5 %) og 20 patienter (7,8 %) i standardbehandlingsgruppen.

*Forebyggelse af tromboemboli (TE) hos pædiatriske patienter med kongenit eller erhvervet hjertesygdom*

SAXOPHONE var et åbent, komparativt multicenterstudie med 2:1-randomisering med patienter i alderen 28 dage til < 18 år med kongenit eller erhvervet hjertesygdom, som havde behov for antikoagulationsbehandling. Patienterne fik enten apixaban eller standard-tromboprofylaksebehandling med en vitamin K-antagonist eller lavmolekylær heparin. Apixaban blev administreret i henhold til et skema med faste doser efter legemsvægt, som havde til formål at sikre eksponeringer, der kunne sammenlignes med dem, der sås hos voksne, som fik en dosis på 5 mg to gange dagligt (se tabel 16). Apixaban blev givet som en 5 mg tablet, 0,5 mg tablet eller 0,4 mg/ml oral opløsning. Den gennemsnitlige varighed af eksponering i apixaban-gruppen var 331 dage.

**Tabel 16: Apixaban-dosering i studiet SAXOPHONE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vægtinterval** | **Doseringsskema** |
| 6 til < 9 kg | 1 mg to gange dagligt |
| 9 til < 12 kg | 1,5 mg to gange dagligt |
| 12 til < 18 kg | 2 mg to gange dagligt |
| 18 til < 25 kg | 3 mg to gange dagligt |
| 25 til < 35 kg | 4 mg to gange dagligt |
| ≥ 35 kg | 5 mg to gange dagligt |

Det primære sikkerhedsendepunkt, som var sammensat af bekræftet ISTH-defineret større blødning og CRNM-blødning, forekom hos 1 (0,8 %) ud af 126 patienter i apixaban-gruppen og 3 (4,8 %) ud af 62 patienter i standardbehandlingsgruppen. De sekundære sikkerhedsendepunkter, som var bekræftet større blødning, CRNM-blødning og alle blødningshændelser, havde samme incidens i de to behandlingsgrupper. Det sekundære sikkerhedsendepunkt, som var seponering af lægemidlet på grund af bivirkninger, intolerans eller blødning, blev rapporteret hos 7 (5,6 %) patienter i apixaban-gruppen og 1 (1,6 %) patient i standardbehandlingsgruppen. Ingen patienter i nogen af grupperne oplevede tromboemboli. Der var ingen dødsfald i nogen af behandlingsgrupperne.

Dette studie havde et prospektivt design vedrørende deskriptiv virkning og sikkerhed på grund af den lave incidens af hændelser i form af TE og blødning i denne population. På grund af den observerede lave incidens af TE i dette studie kunne der ikke fastlægges en definitiv risk/benefit-vurdering.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder apixaban, til behandling af venøs tromboemboli i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos voksne er den absolutte biotilgængelighed for apixaban er ca. 50 % ved en dosis på op til 10 mg. Apixaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (Cmax) opnås 3-4 timer efter indtagelsen af tabletten. Indtagelse af føde påvirker ikke apixabans AUC eller Cmax efter en dosis på 10 mg. Apixaban kan tages sammen med eller uden føde.

Apixabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær med dosis proportionale stigninger i eksponeringen til apixaban ved doser op til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg apixaban ses en faldende biotilgængelighed forårsaget af opløsningsbegrænset absorption. Variationen i apixabans eksponeringsparameter er lav til moderat på ca. 20 % CV og ca. 30 % CV for henholdsvis den intraindividuelle og interindividuelle variation.

Efter oral administration af 10 mg apixaban som 2 knuste 5 mg tabletter opløst i 30 ml vand var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen efter oral administration af 2 hele 5 mg tabletter. Efter oral administration af 10 mg apixaban som 2 knuste 5 mg tabletter med 30 g æblemos var Cmax og AUC henholdsvis 21 % og 16 % lavere sammenlignet med administration af 2 hele 5 mg tabletter. Den nedsatte eksponering anses ikke for klinisk relevant.

Efter administration af en knust 5 mg apixaban tablet opløst i 60 ml 5 % glucose i vand og indgivet via nasogastrisk sonde var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen observeret i andre kliniske studier med raske forsøgspersoner, der fik en 5 mg tablet apixaban som oral enkeltdosis.

På grund af apixabans forudsigelige dosisproportionelle farmakokinetiske profil er resultaterne for biotilgængelighed fra de udførte studier også gældende ved lavere doser apixaban.

*Pædiatrisk population*

Apixaban absorberes hurtigt og når maksimal koncentration (Cmax) ca. 2 timer efter administration af enkeltdosis.

Fordeling

Hos voksne er plasmaproteinbindingen ca. 87 %. Fordelingsvolumen (Vss) er ca. 21 l.

Biotransformation og elimination

Apixaban har flere udskillelsesveje. Af en apixaban-dosis administreret til voksne bliver ca. 25 % udskilt som metabolitter, hvoraf det meste bliver udskilt med fæces. Hos voksne var den renale udskillelse af apixaban er på ca. 27 % af totalclearance. I kliniske og non-kliniske studier er det endvidere set, at apixaban udskilles via galden og gennem intestinalekskretion.

Hos voksne har apixaban har en totalclearance på ca. 3,3 liter/time og en halveringstid på ca. 12 timer.

Hos pædiatriske patienter har apixaban en total tilsyneladende clearance på ca. 3,0 liter/time.

Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved O-demethylering og hydroxylering af 3‑oxopiperidinyl-delen. Apixaban metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4/5 og i mindre grad via CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Uomdannet apixaban er den primære aktive substans i humant plasma, idet der ikke findes nogen aktive cirkulerende metabolitter. Apixaban er et substrat for transportproteinerne P-gp og brystcancer-resistensprotein (BCRP).

Der foreligger ingen data om apixabans plasmaproteinbinding, der er specifikke for den pædiatriske patientpopulation.

Ældre

Ældre patienter (over 65 år) udviste højere plasmakoncentrationer end yngre patienter, idet deres gennemsnitlige AUC-værdier var cirka 32 % højere uden nogen forskel i Cmax.

Nedsat nyrefunktion

Der var ingen påvirkning af nedsat nyrefunktion på den maksimale koncentration af apixaban. Stigning i eksponeringen til apixaban var korreleret til reduktionen i nyrefunktionen (vurderet ved måling af kreatininclearance). Hos personer med let (kreatininclearance 51-80 ml/min.), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min.) og svært (kreatininclearance 15-29 ml/min.) nedsat nyrefunktion sås en stigning i plasmakoncentrationerne af apixaban (AUC) på henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med personer med normal kreatininclearance. Nedsat nyrefunktion havde ingen indflydelse på forholdet mellem apixabans plasmakoncentrationer og anti-faktor Xa-aktiviteten.

Hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD) blev apixabans AUC øget med 36 %, når 5 mg apixaban som enkeltdosis blev administreret umiddelbart efter hæmodialyse, sammenlignet med AUC hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Hæmodialyse, som blev påbegyndt to timer efter administration af en enkelt dosis apixaban på 5 mg, reducerede apixabans AUC med 14 % hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, hvilket svarer til en dialyseclearance for apixaban på 18 ml/min. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

Hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 år defineres svært nedsat nyrefunktion som en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på under 30 ml/min/1,73 m2 legemsoverfladeareal (BSA). Tærsklerne for svært nedsat nyrefunktion i studiet CV185325 med patienter i alderen under 2 år er sammenfattet efter køn og post-natal alder i tabel 17 herunder. Hver svarer til en eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 BSA for patienter i alderen ≥ 2 år.

**Tabel 17: eGFR-egnethedstærskler for studiet CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Post-natal alder (køn)** | **GFR-referenceområde (ml/min/1,73 m2)** | **Egnethedstærskel for eGFR\*** |
| 1 uge (drenge og piger) | 41±15 | ≥ 8 |
| 2-8 uger (drenge og piger) | 66±25 | ≥ 12 |
| > 8 uger til < 2 år (drenge og piger) | 96±22 | ≥ 22 |
| 2-12 år (drenge og piger) | 133±27 | ≥ 30 |
| 13-17 år (drenge) | 140±30 | ≥ 30 |
| 13-17 år (piger) | 126±22 | ≥ 30 |

\*Egnethedstærskler for deltagere i studiet CV185325, hvor estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) blev beregnet i henhold til den opdaterede Schwartz *bedside*-ligning (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne per-protokol-tærskel svarede til det eGFR, under hvilket en prospektiv patient blev betragtet som havende "utilstrækkelig nyrefunktion", der udelukkede deltagelse i studiet CV185325. Hver tærskel blev defineret som et eGFR < 30 % af 1 standardafvigelse (SD) under GFR-referenceområdet for alder og køn. Tærskelværdier for patienter i alderen < 2 år svarende til en eGFR på < 30 ml/min/1,73 m2, som er den konventionelle definition af svært nedsat nyrefunktion hos patienter i alderen >  2 år.

Pædiatriske patienter med glomerulære filtrationshastigheder på ≤ 55 ml/min/1,73 m2 deltog ikke i studiet CV185325, men patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m2 BSA) kunne deltage. På baggrund af data om voksne og begrænsede data om alle apixaban-behandlede pædiatriske patienter er det ikke nødvendigt at justere dosis hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Apixaban frarådes til pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie, hvor 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A score 5 (n = 6) og score 6 (n = 2)), og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B score 7 (n = 6) og score 8 (n = 2)), blev sammenlignet med 16 raske forsøgspersoner, blev der ikke set nogen ændring i farmakokinetik og farmakodynamik ved engangsdosering af apixaban 5 mg hos patienter med nedsat leverfunktion. Ændringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignelige mellem gruppen af patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og gruppen af raske forsøgspersoner.

Apixaban er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Køn

Eksponering til apixaban var ca. 18 % højere hos kvinder end hos mænd.

Forskelle i farmakokinetiske egenskaber forbundet med køn er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Etnisk oprindelse og race

Resultater fra fase I-studier viste ingen tydelige forskelle mellem hvide/kaukasiske, asiater og sorte/afroamerikanske patienter, hvad angår apixabans farmakokinetik. Fund fra en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter, som fik apixaban stemmer generelt overens med resultaterne fra fase I-studiet.

Forskelle i farmakokinetiske egenskaber forbundet med etnisk oprindelse og race er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Legemsvægt

Sammenlignet med eksponering til apixaban hos personer med legemsvægt på 65-85 kg, sås en ca. 30 % lavere eksponering hos personer med legemsvægt på > 120 kg, og ved legemsvægt på < 50 kg sås en ca. 30 % højere eksponering.

Administration af apixaban til pædiatriske patienter er baseret på et skema med faste doser efter legemsvægt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos voksne er det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem apixabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (anti-faktor Xa-aktivitet [AXA], INR, PT, aPTT) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (0,5-50 mg). Forholdet mellem plasmakoncentrationen af apixaban og anti-faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet ved en lineær model. Resultaterne af PK/PD-forholdet hos patienter er i overensstemmelse med resultatet hos raske forsøgspersoner.

I lighed med dette indikerer resultater fra farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering af apixaban til pædiatriske patienter et lineært forhold mellem koncentration af apixaban og AXA. Dette stemmer overens med det tidligere dokumenterede forhold hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale, reproduktions- og udviklingstoksicitet samt toksicitet hos unge dyr.

De mest betydningsfulde effekter i toksicitetsstudier efter gentagne doser var relateret til apixabans farmakodynamiske virkning på blodkoagulationsparametre. I toksicitetsstudier blev der påvist ringe eller ingen øget blødningstendens. Da dette imidlertid kan skyldes en lavere sensitivitet hos de non-kliniske arter sammenlignet med mennesker, bør dette resultat tolkes med forsigtighed, når det ekstrapoleres til mennesker.

I rottemælk blev der set et højt mælk/maternal plasma-ratio (Cmax omkring 8, AUC omkring 30), hvilket muligvis skyldes aktiv transport til modermælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Natriumlaurylsulfat

Filmovertræk

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Gul jernoxid

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/Alu-blistere.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 60, 100, 168 og 200 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg.

Pakningsstørrelser: 30, 200 og 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68773

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. marts 2025