

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sislaf 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg apiksabaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 63 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, joiden halkaisija on 6,1 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus*

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

Lääkkeen antoon tämän aikavälin sisällä vaikuttaa, lääkärin harkinnan mukaan, hyödyt joita laskimotromboembolioiden varhaisemmalla antikoagulaatiolla mahdollisesti saadaan, sekä leikkauksen jälkeisen verenvuodon riskit.

*Potilaat, joille tehdään lonkan tekonivelleikkaus*

Suosittelun hoitoaika on 32–38 vuorokautta.

*Potilaat, joille tehdään polven tekonivelleikkaus*

Suosittelun hoitoaika on 10–14 vuorokautta.

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

Suosittelun apiksabaaniannos on yksi 5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna.

Annoksen pienentäminen

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

Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

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

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

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

**Taulukko 1: Annossuositus (syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy)**

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

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

Annoksen jääminen väliin

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

Lääkkeen vaihtaminen

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

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Sislaf-valmisteeseen

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

### *Vaihto Sislaf-valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin*

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Seuraavat suositukset koskevat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia:

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

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

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla,alaniiniaminotransferaasi (ALAT)/aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)  $> 2 \times$  ULN tai

kokonaisbilirubiini  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ . Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Sislaf-valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksan toiminta on tutkittava ennen Sislaf-hoidon aloittamista.

### Kehonpaino

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

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

### Sukupuoli

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

### Potilaat, joille tehdään katetriablaatio (ei-läppäperäinen eteisvärinä)

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

### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

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

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

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

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

## Antotapa

Suun kautta.

Sislaf-tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjiin mahaan.

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Sislaf-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta (ks. kohta 5.2). Vaihtoehtoisesti Sislaf-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta (ks. kohta 5.2). Murskatut Sislaf-tabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa jopa 4 tuntia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Verenvuotoriski

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

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

Apiksabaanin antifaktori Xa -aktiivisuuden vaikutuksen kumoamiseksi on saatavilla lääkeaine.

#### Yhteisvaikutus muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Trombolyyttisten aineiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

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

#### Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

#### Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

#### Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet

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

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

Jos leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä ei voida lykätä, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta ja otettava huomioon vuotoriskin suureneminen. Vuotoriskiä on punnittava intervention kiireellisyyden suhteen.

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

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

#### Hoidon tilapäinen keskeyttäminen

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

#### Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Neuraksiaalisen puudutuksen (spinaali-/epiduraalipuudutus) tai spinaali-/epiduraalipunktion käyttö potilaalle, joka saa antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisemiseksi, aiheuttaa spinaali-/epiduraalihakematooman riskin, joka voi johtaa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Kestoepiduraalikatetrin käyttö leikkauksen jälkeen tai hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tällaisten tapahtumien riskiä.

Kestoepiduraalikatetri tai -intratekaalikatetri on poistettava vähintään 5 tuntia ennen ensimmäistä apiksabaaniannosta. Myös traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio voi suurentaa riskiä. Potilasta on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien merkkien ja oireiden (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous, suolen tai rakon toimintahäiriöt) varalta. Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat tarpeen. Lääkäriin on ennen neuraksiaalista toimenpidettä arvioitava tämän mahdollinen hyöty ja riski potilaalle, joka saa antikoagulanttihoitoa tai jolle aloitetaan antikoagulanttihoito verihyytymien estämiseksi.

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

#### Hemodynaamisesti epävakaita keuhkoemboliapotilaita ja potilaita, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

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



### Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä

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

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

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

### Iäkkäät potilaat

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

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

### Kehonpaino

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

### Maksan vajaatoimintapotilaat

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

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

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

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

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

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli), ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä lääkevalmisteet saattavat suurentaa apiksabaanialtistuksen 2-kertaiseksi tai sitä

suuremmaksi (ks. kohta 4.5), jos potilaalla on muita apiksabaanialtistusta suurentavia tekijöitä (esim. vaikea munuaisten vajaatoiminta).

#### Yhteisvaikutukset sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijien kanssa

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

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

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

#### Lonkkamurtuman leikkaus

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

#### Laboratoriotutkimukset

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

#### Tietoa apuaineista

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

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

Sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien vaikuttavien aineiden (esim. amiodaroni, klaritromysiini, diltiatseemi, flukonatsoli, naprokseeni, kinidiini, verapamiili) odotetaan suurentavan apiksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisemmässä määrin. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei

ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien aineiden kanssa. Esimerkiksi diltiatseemi (360 mg kerran vuorokaudessa), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n ja heikkona P-gp:n estäjänä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi. Naprokseeni (500 mg:n kerta-annos), joka on P-gp:n mutta ei CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi. Klaritromysiini (500 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on P-gp:n estäjä ja voimakas CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,6-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi.

#### CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijat

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

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

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

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi potilaalle ei saa antaa samanaikaisesti muita antikoagulantteja paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan, kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.3).

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

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

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

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

Näistä löydöksistä huolimatta farmakodynaaminen vaste verihutaleiden toimintaa estävien aineiden ja apiksabaanin yhteisannolle voi joillakin yksilöillä olla huomattavampi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa apiksabaania potilaille, jotka saavat samanaikaista hoitoa selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI), tulehduskipulääkkeillä, ASA:lla ja/tai P2Y<sub>12</sub>:n estäjillä, koska nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

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

#### Muut samanaikaiset hoidot

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

#### Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

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

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

#### *Digoksiini*

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

#### *Naprokseeni*

Naprokseenin AUC tai C<sub>max</sub> ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettyä tulehduskipulääkettä, naprokseenia (500 mg), annettiin samanaikaisesti.

#### *Atenololi*

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

#### Aktiivihili

Aktiivihilen anto pienentää apiksabaanialtistusta (ks. kohta 4.9).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Apiksabaanin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi apiksabaanin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

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

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sislaf-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

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

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

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

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

Tutkimuksissa, jotka koskivat syvän laskimotukoksen hoitoa, keuhkoembolian hoitoa ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyä, apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 15,6 %:lla vuodessa apiksabaanin ja

enoksapariinin/varfariinin vertailututkimuksessa ja 13,3 %:lla apiksabaanin ja lumelääkkeen vertailututkimuksessa (ks. kohta 5.1).

### Haittavaikutukset taulukoituina

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

**Taulukko 2: Haittavaikutukset taulukoituina**

| <b>Elinluokka</b>                                       | <b>Laskimotromboembolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus</b> | <b>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäpäräinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä</b> | <b>Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy</b> |
|---|---|--|--|
| <i>Veri ja imukudos</i>                                 |   |  |  |
| Anemia  | Yleinen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Trombosytopenia   | Melko harvinainen   | Melko harvinainen  | Yleinen  |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                               |   |  |  |
| Yliherkkyys, allerginen turvotus ja anafylaksia         | Harvinainen   | Melko harvinainen  | Melko harvinainen  |
| Kutina  | Melko harvinainen   | Melko harvinainen  | Melko harvinainen*   |
| Angioedeema   | Tuntematon  | Tuntematon   | Tuntematon   |
| <i>Hermosto</i>   |   |  |  |
| Aivoverenvuoto <sup>†</sup>                             | Tuntematon  | Melko harvinainen  | Harvinainen  |
| <i>Silmät</i>   |   |  |  |
| Silmän verenvuoto (mukaan lukien sidekalvon verenvuoto) | Harvinainen   | Yleinen  | Melko harvinainen  |
| <i>Verisuonisto</i>                                     |   |  |  |
| Verenvuoto, hematooma                                   | Yleinen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Hypotensio (myös toimenpiteeseen liittyvä hypotensio)   | Melko harvinainen   | Yleinen  | Melko harvinainen  |
| Vatsaontelon sisäinen verenvuoto                        | Tuntematon  | Melko harvinainen  | Tuntematon   |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>         |   |  |  |
| Nenäverenvuoto  | Melko harvinainen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Veriyskä  | Harvinainen   | Melko harvinainen  | Melko harvinainen  |
| Hengitysteiden verenvuoto                               | Tuntematon  | Harvinainen  | Harvinainen  |

| <b>Elinluokka</b>   | <b>Laskimotromboem-<br/>bolian ehkäisy<br/>aikuispotilaille,<br/>joille on tehty<br/>elektiivinen<br/>lonkan tai polven<br/>tekonivelleikkaus</b> | <b>Aivohalvauksen<br/>ja systeemisen<br/>embolian<br/>ehkäisy<br/>aikuispotilaille,<br/>joilla on<br/>ei-läppäperäinen<br/>eteisvärinä ja<br/>vähintään yksi<br/>riskitekijä</b> | <b>Syvän<br/>laskimotukoksen ja<br/>keuhkoembolian<br/>hoito sekä syvän<br/>laskimotukoksen ja<br/>keuhkoembolian<br/>uusiutumisen<br/>ehkäisy</b> |
|---|---|--|--|
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>   |   |  |  |
| Pahoinvointi  | Yleinen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Maha-suolikanavan verenvuoto  | Melko harvinainen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Vuotavat peräpukamat  | Tuntematon  | Melko harvinainen  | Melko harvinainen  |
| Suun verenvuoto   | Tuntematon  | Melko harvinainen  | Yleinen  |
| Hematoketsia  | Melko harvinainen   | Melko harvinainen  | Melko harvinainen  |
| Peräsuolen verenvuoto, verenvuoto ikenistä  | Harvinainen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Retroperitoneaalinen verenvuoto   | Tuntematon  | Harvinainen  | Tuntematon   |
| <i>Maksa ja sappi</i>   |   |  |  |
| Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren alkaliinifosfataasiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen | Melko harvinainen   | Melko harvinainen  | Melko harvinainen  |
| Gammaglutamyyliaminiotransferaasiarvon suureneminen   | Melko harvinainen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen   | Melko harvinainen   | Melko harvinainen  | Yleinen  |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>   |   |  |  |
| Ihottuma  | Tuntematon  | Melko harvinainen  | Yleinen  |
| Alopesia  | Harvinainen   | Melko harvinainen  | Melko harvinainen  |
| Erythema multiforme   | Tuntematon  | Hyvin harvinainen  | Tuntematon   |
| Ihovaskuliitti  | Tuntematon  | Tuntematon   | Tuntematon   |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>  |   |  |  |
| Lihasten verenvuoto   | Harvinainen   | Harvinainen  | Melko harvinainen  |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>  |   |  |  |
| Verivirtsaisuus   | Melko harvinainen   | Yleinen  | Yleinen  |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>  |   |  |  |
| Epänormaali emätinverenvuoto, urogenitaalinen verenvuoto  | Melko harvinainen   | Melko harvinainen  | Yleinen  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <b>Elinluokka</b>  | <b>Laskimotromboem-<br/>bolian ehkäisy<br/>aikuispotilaille,<br/>joille on tehty<br/>elektiivinen<br/>lonkan tai polven<br/>tekonivelleikkaus</b> | <b>Aivohalvauksen<br/>ja systeemisen<br/>embolian<br/>ehkäisy<br/>aikuispotilaille,<br/>joilla on<br/>ei-läppäpöräinen<br/>eteisvärinä ja<br/>vähintään yksi<br/>riskitekijä</b> | <b>Syvän<br/>laskimotukoksen ja<br/>keuhkoembolian<br/>hoito sekä syvän<br/>laskimotukoksen ja<br/>keuhkoembolian<br/>uusiutumisen<br/>ehkäisy</b> |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>   |   |  |  |
| Verenvuoto antopaikassa  | Tuntematon  | Melko<br>harvinainen   | Melko harvinainen  |
| <i>Tutkimukset</i>   |   |  |  |
| Positiivinen tulos piilevän veren<br>määrittämisestä   | Tuntematon  | Melko<br>harvinainen   | Melko harvinainen  |
| <i>Vammat ja myrkytykset</i>   |   |  |  |
| Ruhjevamma   | Yleinen   | Yleinen  | Yleinen  |
| Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto<br>(mukaan lukien toimenpiteen<br>jälkeinen hematooma, haavan<br>verenvuoto, verisuonen<br>punktiokohdan hematooma ja<br>katetrointikohdan verenvuoto),<br>haavaerite, leikkausviiltokohdan<br>verenvuoto (mukaan lukien<br>leikkausviiltokohdan hematooma),<br>leikkauksenaikainen verenvuoto | Melko<br>harvinainen  | Melko<br>harvinainen   | Melko harvinainen  |
| Traumasta johtuva verenvuoto   | Tuntematon  | Melko<br>harvinainen   | Melko harvinainen  |

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiinkin. Jos hemorragisia komplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. Asianmukaisen hoidon



aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti, jääplasman siirto tai hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutuksen kumoavan lääkeaineen anto, on harkittava.

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

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISETOMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Apiksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset ovat sen vaikutusmekanismin mukaiset (tekijä Xa:n estäminen). Tekijä Xa:n estämisen seurauksena apiksabaani pidentää hyytymiskokeiden tuloksia,

kuten protrombiiniaikaa (PT), INR:ää ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT). Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti. Niitä ei suositella käytettäväksi arvioitaessa apiksabaanin farmakodynaamisia vaikutuksia.

Trombiinin muodostusta ihmisen plasmassa määrittäneessä kokeessa apiksabaani alensi endogeenistä trombiinipotentiaalia.

Apiksabaanilla on myös antifaktori Xa -aktiivisuutta, mitä osoittaa tekijä Xa:n entsyymitoiminnan väheneminen useissa kaupallisissa määrittysteesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määrittystä. Antifaktori Xa -aktiivisuudella on läheinen, suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiivisuus on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja antifaktori Xa -aktiivisuudella on suurin piirtein lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

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

**Taulukko 3: Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus**

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

\* Annoksen suhteen vakioitu populaatio ARISTOTLE-tutkimuksessa käytetyistä kolmesta annoksen pienentämiskriteereistä kahden perusteella.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus

Apiksabaanin kliininen ohjelma suunniteltiin osoittamaan apiksabaanin teho ja turvallisuus laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyssä laajalla joukolla aikuispotilaita, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus. Kahteen keskeiseen, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen tutkimukseen osallistui yhteensä 8 464 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta (4 236 potilasta) tai 40 mg enoksapariinia kerran vuorokaudessa (4 228 potilasta). Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden

joukossa oli 1 262 iältään 75-vuotiasta tai sitä vanhempaa potilasta (618 apiksabaaniryhmässä), 1 004 potilasta, joiden paino oli  $\leq 60$  kg (499 apiksabaaniryhmässä), 1 495 potilasta, joiden BMI oli  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> (743 apiksabaaniryhmässä) ja 415 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (203 apiksabaaniryhmässä).

ADVANCE-3-tutkimukseen osallistui 5 407 potilasta, joille tehtiin elektiivinen lonkan tekonivelleikkaus ja ADVANCE-2-tutkimukseen osallistui 3 057 potilasta, joille tehtiin elektiivinen polven tekonivelleikkaus. Tutkittavat saivat joko apiksabaania 2,5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa tai enoksapariinia 40 mg ihon alle kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen apiksabaaniannos annettiin 12–14 tuntia leikkauksen jälkeen, kun taas enoksapariini annettiin 9–15 tuntia ennen leikkausta. Sekä apiksabaani- että enoksapariinihoitoa jatkettiin 32–38 päivän ajan ADVANCE-3-tutkimuksessa ja 10–14 päivän ajan ADVANCE-2-tutkimuksessa.

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

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

**Taulukko 4. Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut tehoa kuvaavat tulokset**

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

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

**Taulukko 5. Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut verenvuototulokset\***

|   | ADVANCE-3  |  | ADVANCE-2  |   |
|---|--|--|--|---|
|   | Apiksabaani<br>2,5 mg suun<br>kautta 2 x vrk<br>35 ± 3 d | Enoksapariini<br>40 mg s.c.<br>1 x vrk<br>35 ± 3 d | Apiksabaani<br>2,5 mg suun<br>kautta 2 x vrk<br>12 ± 2 d | Enoksapariini<br>40 mg s.c. 1 x vrk<br>12 ± 2 d |
| Kaikki hoidetut                                     | n = 2 673  | n = 2 659  | n = 1 501  | n = 1 508                                       |
| <b>Hoitojakso<sup>1</sup></b>                       |  |  |  |   |
| Merkittävät   | 22 (0,8 %)   | 18 (0,7 %)   | 9 (0,6 %)  | 14 (0,9 %)                                      |
| Kuolemaan<br>johtaneet                              | 0  | 0  | 0  | 0   |
| Merkittävät +<br>CRNM                               | 129 (4,8 %)  | 134 (5,0 %)  | 53 (3,5 %)   | 72 (4,8 %)                                      |
| Kaikki  | 313 (11,7 %)   | 334 (12,6 %)                                       | 104 (6,9 %)  | 126 (8,4 %)                                     |
| <b>Leikkauksen jälkeinen hoitojakso<sup>2</sup></b> |  |  |  |   |
| Vakavat   | 9 (0,3 %)  | 11 (0,4 %)   | 4 (0,3 %)  | 9 (0,6 %)                                       |
| Kuolemaan<br>johtaneet                              | 0  | 0  | 0  | 0   |
| Merkittävät +<br>CRNM                               | 96 (3,6 %)   | 115 (4,3 %)  | 41 (2,7 %)   | 56 (3,7 %)                                      |
| Kaikki  | 261 (9,8 %)  | 293 (11,0 %)                                       | 89 (5,9 %)   | 103 (6,8 %)                                     |

\*Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauksen jälkeinen verenvuoto.

<sup>1</sup> Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen enoksapariiniannoksen jälkeen (leikkausta edeltävä)

<sup>2</sup> Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen apiksabaaniannoksen jälkeen (leikkauksen jälkeen)

Vaiheiden 2 ja 3 elektivisissä lonkan ja polven tekonivelleikkauksissa verenvuodon, anemian ja transaminaasiarvojen (esim. ALAT) poikkeamien kokonaisilmaantuvuudet olivat lukumääräisesti pienempiä apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariiniryhmässä.

Polven tekonivelleikkaustutkimuksessa apiksabaaniryhmässä todettiin suunnitellun hoitojakson aikana 4 keuhkoemboliatapausta (PE), enoksapariiniryhmässä ei yhtään. Syytä tälle suuremmalle PE-tapausten lukumäärälle ei tiedetä.

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

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

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

#### ARISTOTLE-tutkimus

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

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

**Taulukko 6: Tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa**

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

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

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

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

**Taulukko 7: Toissijaiset päätetapahtumat eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa**

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

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

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

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

Tehoa koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tehotulosten kanssa.

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

Merkittäviä verenvuotoja koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tulosten kanssa.

#### AVERROES-tutkimus

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

Tässä tutkimuksessa potilasta pidettiin tavallisesti soveltumattomana K-vitamiiniantagonistihoidon mm. silloin, jos hän ei kyennyt saavuttamaan/ei todennäköisesti saavuttaisi INR:n tavoitetasoa (42,6 %); hän kieltäytyi K-vitamiiniantagonistihoidosta (37,4 %); CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä oli 1 eikä lääkäri suositellut K-vitamiiniantagonistihoidon (21,3 %); potilaan ei luotettu noudattavan K-vitamiiniantagonistihoidon ohjeiden mukaisesti (15,0 %); ja potilasta oli vaikeaa/olisi odotettavasti vaikeaa tavoittaa kiireellisissä annosmuutoksissa (11,7 %).

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

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

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

#### **Taulukko 8: Tärkeimmät tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa AVERROES-tutkimuksessa**

|                                      | <b>Apiksabaani</b><br>n = 2 807<br>n (%/v) | <b>ASA</b><br>n = 2 791<br>n (%/v) | <b>Riskitiheysuhde</b><br>(95 % CI) | <b>p-arvo</b> |
|--------------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Aivohalvaus tai systeeminen embolia* | 51 (1,62)                                  | 113 (3,63)                         | 0,45 (0,32; 0,62)                   | < 0,0001      |
| Aivohalvaus                          |  |                                    |                                     |               |
| Iskeeminen tai määrittämätön         | 43 (1,37)                                  | 97 (3,11)                          | 0,44 (0,31; 0,63)                   |               |
| Vuotava                              | 6 (0,19)                                   | 9 (0,28)                           | 0,67 (0,24; 1,88)                   |               |

|   |            |            |                   |       |
|---|------------|------------|-------------------|-------|
| Systeeminen embolia   | 2 (0,06)   | 13 (0,41)  | 0,15 (0,03; 0,68) |       |
| Aivohalvaus, systeeminen embolia, sydäninfarkti tai verisuoniperäinen kuolema*† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Sydäninfarkti   | 24 (0,76)  | 28 (0,89)  | 0,86 (0,50; 1,48) |       |
| Verisuoniperäinen kuolema   | 84 (2,65)  | 96 (3,03)  | 0,87 (0,65; 1,17) |       |
| Kuolema mistä tahansa syystä†   | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

\*Arvioitu perättäisillä testeillä tyyppin 1 kokonaisvirheen hallitsemiseksi tutkimuksessa

†Toissijainen päätetapahtuma

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

### Taulukko 9: Eteisvärinäpotilaiden vuototapahtumat AVERROES-tutkimuksessa

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

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

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

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

AUGUSTUS on avoin, satunnaistettu, kontrolloitu, 2 x 2 faktoriaalisen asetelman tutkimus, johon otettiin 4614 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (43 %) ja/tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (56 %). Kaikki potilaat saivat taustahoitoa P2Y12:n estäjällä (klopidogreeli: 90,3 %), joka oli määrätty paikallisen standardihoidon mukaan.

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

AUGUSTUS-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta, ja sen ensisijainen päätetapahtuma oli ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto. Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 241 potilaalla (10,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 332 potilaalla (14,7 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä (riskitiheysuhde = 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,58, 0,82; 2-suuntainen p < 0,0001 koskien vertailukelpoisuutta (non-inferiority) ja p < 0,0001 koskien paremmuutta (superiority)). K-vitamiiniantagonistin kohdalla lisäanalyysit, joissa käytettiin TTR:n mukaisia alaryhmiä, osoittivat

että suurin osuus verenvuodoista liittyi TTR:n alimpaan neljännekseen. Verenvuoto-osuus oli samansuuntainen apiksabaanin ja TTR:n ylimmän neljänneksen välillä.

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

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

Tutkimuksen toissijaisena tavoitteena arvioitiin hoidon muita vaikutuksia yhdistetyillä päätetapahtumilla.

Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa kuoleman tai sairaalahoitoon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 541 potilaalla (23,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 632 potilaalla (27,4 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, stenttitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 170 potilaalla (7,4 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 182 potilaalla (7,9 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä.

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

#### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Avoimeen EMANATE-monikeskustutkimukseen osallistui 1500 potilasta, joita ei ollut joko aiemmin hoidettu suun kautta otettavilla antikoagulanteilla tai joita oli hoidettu etukäteen alle 48 tunnin ajan ja jotka olivat menossa rytminsiirtoon ei-läppäperäisen eteisvärinän takia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan apiksabaania tai hepariinia ja/tai K-vitamiiniantagonistia sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisemiseksi. Potilaille tehtiin sähköinen ja/tai lääkkeellinen rytminsiirto, kun he olivat saaneet vähintään 5 annosta apiksabaania annostuksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos annosta piti pienentää (ks. kohta 4.2)), tai vähintään 2 tunnin päästä 10 mg:n latausannoksesta (tai 5 mg:n latausannoksesta, jos annosta piti pienentää (ks. kohta 4.2)), jos rytminsiirto piti tehdä aiemmin. Apiksabaaniryhmässä 342 potilasta sai latausannoksen (331 potilasta sai 10 mg:n annoksen ja 11 potilasta sai 5 mg:n annoksen).

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

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

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



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

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

#### AMPLIFY-tutkimus

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

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

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2,0–3,0) pysytyn ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 60,9. Apiksabaanin osoitettiin vähentävän oireisten laskimotromboembolioiden uusiutumista tai niihin liittyviä kuolemantapauksia kaikilla TTR-tasoilla, jotka laskettiin tutkimuskeskukohtaisesti. Tutkimuskeskukohtaisesti lasketun TTR:n ylimmässä kvartiilissa apiksabaanin riskitehyyssuhde oli enoksapariiniin/varfariiniin verrattuna 0,79 (95 % CI: 0,39; 1,61).

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

**Taulukko 10: Tehotulokset AMPLIFY-tutkimuksessa**

|  | <b>Apiksabaani<br/>n = 2 609<br/>n (%)</b> | <b>Enoksapariini/<br/>varfariini<br/>n = 2 635<br/>n (%)</b> | <b>Riskitehyyssuhde<br/>(95 % CI)</b> |
|--|--|--|---------------------------------------|
| Laskimotromboembolia tai siihen liittyvä kuolema               | 59 (2,3)                                   | 71 (2,7)   | 0,84 (0,60; 1,18)*                    |
| Syvä laskimotukos  | 20 (0,7)                                   | 33 (1,2)   |                                       |
| Keuhkoembolia  | 27 (1,0)                                   | 23 (0,9)   |                                       |
| Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema                        | 12 (0,4)                                   | 15 (0,6)   |                                       |
| Laskimotromboembolia tai mistä tahansa syystä johtunut kuolema | 84 (3,2)                                   | 104 (4,0)  | 0,82 (0,61; 1,08)                     |
| Laskimotromboembolia tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema   | 61 (2,3)                                   | 77 (2,9)   | 0,80 (0,57; 1,11)                     |

|  |          |           |                   |
|--|----------|-----------|-------------------|
| Laskimotromboembolia, laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema, tai merkittävä verenvuoto | 73 (2,8) | 118 (4,5) | 0,62 (0,47; 0,83) |
|--|----------|-----------|-------------------|

\*Vertailukelpoinen enoksapariinin/varfariinin kanssa (p-arvo < 0,0001)

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

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

**Taulukko 11: Verenvuototulokset AMPLIFY-tutkimuksessa**

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

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

#### AMPLIFY-EXT-tutkimus

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

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

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

**Taulukko 12: Tehotulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa**

|  | Apiksabaani         | Apiksabaani         | Lumelääke | Riskitiheysuhde (95 % CI)      |                                |
|--|---------------------|---------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
|  | 2,5 mg<br>(n = 840) | 5,0 mg<br>(n = 813) | (n = 829) | Apiks. 2,5 mg<br>vs. lumelääke | Apiks. 5,0 mg<br>vs. lumelääke |

|  | n (%)    |          |          |                                   |                                   |
|--|----------|----------|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Laskimotromboem bolian uusiutuminen tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24<br>(0,15; 0,40) <sup>‡</sup> | 0,19<br>(0,11; 0,33) <sup>‡</sup> |
| Syvä laskimotukos*   | 6 (0,7)  | 7 (0,9)  | 53 (6,4) |                                   |                                   |
| Keuhkoembolia*   | 7 (0,8)  | 4 (0,5)  | 13 (1,6) |                                   |                                   |
| Mistä tahansa syystä johtuva kuolema   | 6 (0,7)  | 3 (0,4)  | 11 (1,3) |                                   |                                   |
| Laskimotromboem bolian uusiutuminen tai siihen liittyvä kuolema              | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19<br>(0,11; 0,33)              | 0,20<br>(0,11; 0,34)              |
| Laskimotromboem bolian uusiutuminen tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema  | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18<br>(0,10; 0,32)              | 0,19<br>(0,11; 0,33)              |
| Muu kuin kuolemaan johtava syvä laskimotukos <sup>†</sup>                    | 6 (0,7)  | 8 (1,0)  | 53 (6,4) | 0,11<br>(0,05; 0,26)              | 0,15<br>(0,07; 0,32)              |
| Muu kuin kuolemaan johtava keuhkoembolia <sup>†</sup>                        | 8 (1,0)  | 4 (0,5)  | 15 (1,8) | 0,51<br>(0,22; 1,21)              | 0,27<br>(0,09; 0,80)              |
| Laskimotromboem boliaan liittyvä kuolema                                     | 2 (0,2)  | 3 (0,4)  | 7 (0,8)  | 0,28<br>(0,06; 1,37)              | 0,45<br>(0,12; 1,71)              |

<sup>‡</sup>p-arvo < 0,0001

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

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

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

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

**Taulukko 13: Verenvuototulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa**

|  | Apiksabaani | Apiksabaani | Lumelääke | Riskitiheysuhde (95 % CI) |
|--|-------------|-------------|-----------|---------------------------|
|--|-------------|-------------|-----------|---------------------------|

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy pediatriassa potilailla, joilla on akuutti lymfoblastileukemia tai lymfoblastinen lymfooma (ALL, LL)

PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa yhteensä 512 äskettäin ALL- tai LL-diagnoosin saanutta potilasta, joiden ikä oli  $\geq 1 - < 18$  vuotta ja jotka saivat asparaginaasia sisältävää induktiokemoterapiaa keskuslaskimoon kestokatettrin kautta, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan avoimesti verihyytymien estohoitoa apiksabaanilla tai standardihoitoa (ei systeemistä antikoagulaatiota). Apiksabaania annettiin kiinteäannoksisen, potilaan painon perusteella porrastetun hoito-ohjelman mukaan, jolla pyrittiin tuottamaan vastaava altistus kuin aikuisilla, jotka saivat 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. taulukko 14). Apiksabaania annettiin 2,5 mg:n tabletteina, 0,5 mg:n tabletteina tai 0,4 mg:n/ml oraaliuoksena. Apiksabaaniryhmässä altistuksen keston mediaani oli 25 vuorokautta.

#### **Taulukko 14: Apiksabaanin annostus PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa**

| <b>Paino</b>   | <b>Annostus</b>               |
|----------------|-------------------------------|
| 6 – < 10,5 kg  | 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa |
| 10,5 – < 18 kg | 1 mg kahdesti vuorokaudessa   |
| 18 – < 25 kg   | 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa |
| 25 – < 35 kg   | 2 mg kahdesti vuorokaudessa   |
| $\geq 35$ kg   | 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa |

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

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

nenäverenvuoto. Lieviä verenvuototapahtumia esiintyi apiksabaaniryhmässä 37 potilaalla (14,5 %) ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 20 potilaalla (7,8 %).

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

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

**Taulukko 15: Apiksabaanin annostus SAXOPHONE-tutkimuksessa**

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

Apiksabaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja altistus suurenee suhteessa annokseen suun kautta otettavaan 10 mg:n annokseen saakka. Kun annos on  $\geq 25$  mg, apiksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, mikä johtaa pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Vaihtelevuus apiksabaanialtistuksen parametreissa on vähäistä tai kohtalaista, mikä näkyy potilaskohtaisessa vaihtelussa (CV %), joka oli 20 %, ja potilaiden välisessä vaihtelussa, joka oli noin 30 %.

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

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

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

### Jakautuminen

Ihmisellä apiksabaanista sitoutuu plasman proteiineihin suunnilleen 87 %. Jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) on suunnilleen 21 litraa.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Tärkeimmät biotransformaatiopaikat ovat o-demetylaatio ja hydroksylaatio 3-oksopiperidinyliosassa. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa CYP 3A4/5:n kautta ja vähäisessä määrin CYP1A2:n, 2C8:n, 2C9:n, 2C19:n ja 2J2:n kautta. Muuttumaton apiksabaani on tärkein vaikuttavaan aineeseen liittyvä komponentti plasmassa eikä aktiivisia kiertäviä metaboliitteja ole verenkierrossa. Apiksabaani on kuljettajaproteiinien, P-gp:n ja BCRP:n (breast cancer resistance protein), substraatti.

### Iäkkäät potilaat

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut apiksabaanin huippupitoisuuksiin. Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan apiksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymiseen. Apiksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 16 % lievää (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min), 29 % keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 44 % vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli normaali. Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta plasman apiksabaanipitoisuuden ja antifaktori Xa -aktiivisuuden väliseen suhteeseen.

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Sukupuoli

Apiksabaanialtistus oli naisilla suunnilleen 18 % suurempi kuin miehillä.

### Etninen alkuperä ja rotu

Vaiheen 1 tutkimustulokset eivät osoittaneet selviä eroja apiksabaanin farmakokinetiikassa valkoihoisten/kaukaasialaisten, aasialaisten ja mustien/afroamerikkalaisisten tutkittavien välillä. Populaatiofarmakokineettisen analyysin löydökset potilailla, jotka saivat apiksabaania, olivat yleensä yhdenmukaiset vaiheen 1 tutkimustulosten kanssa.

### Kehonpaino

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

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosi monohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)  
Povidoni K30  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste:

Laktoosi monohydraatti  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini (E 1518)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Pahvilaatikko, joka sisältää Alu-PVC/PVdC-läpipainopakkauksia tai yksikköannosreitettyjä läpipainopakkauksia.  
Pakkauskoot 10, 20, 28, 56, 60 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia (läpipainopakkauksissa)  
Pakkauskoot 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 168 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksikköannos perforoiduissa läpipainopakkauksissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.



Hvězdova 1716/2b, 14078 Praha 4, Tšekki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

41249

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<Date of first authorisation: {DD month YYYY}>

<Date of latest renewal: {DD month YYYY}>

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.07.2024

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sislaf 2,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 63 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Gulfärgade, runda, filmdragerade tabletter som har en diameter på 6,1 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

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

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

#### *Patienter som genomgår höftledsplastik*

Rekommenderad behandlingslängd är 32 till 38 dagar.

#### *Patienter som genomgår knäledsplastik*

Rekommenderad behandlingslängd är 10 till 14 dagar.

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

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

### Dosreduktion

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

Långtidsbehandling rekommenderas.

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

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

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

**Tabell 1: Doseringsrekommendation (VTE)**

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

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

### Missad dos

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

### Övergång

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

### Övergång från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Sislaf

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

### Övergång från Sislaf till VKA-behandling

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

### Äldre

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

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

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas följande:

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

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

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

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

### Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

### Kroppsvikt

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

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

### Kön

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

### Patienter som genomgår kateterablation (NVAF)

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

### Patienter som genomgår konvertering

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

För patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska bildiagnostik (transesofagal ekokardiografi (TEE) eller datortomografi (CT)) övervägas för att utesluta tromber i vänster förmak

innan konvertering i enlighet med etablerade riktlinjer.

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

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

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

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

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

Oral användning.

Sislaf ska intas med vatten, med eller utan föda.

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

Krossade Sislaf tabletter är stabila i vatten, G5W, äppeljuice och äppelmos i upp till 4 timmar.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Leversjukdom associerad med koagulationsrubbnig och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 5.2).
- Händelse eller tillstånd som bedöms som en betydande riskfaktor för större blödning. Detta kan inkludera pågående eller nyligen inträffad gastrointestinal ulceration, förekomst av maligna neoplasmer med hög blödningsrisk, nyligen inträffad hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen inträffad intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskuläraneurysm eller omfattande intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Samtidig behandling med något annat antikoagulantium såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin m fl), heparinderivat (fondaparinux m fl), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatran m fl) förutom vid särskilda omständigheter under byte av antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2), då UFH ges i doser nödvändiga för att bibehålla en central ven- eller artärkateter öppen eller då UFH ges under kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.4 och 4.5).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Blödningsrisk

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

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

Ett läkemedel för reversering av anti-faktor Xa-aktiviteten finns tillgängligt.

### Interaktioner med andra läkemedel som påverkar hemostasen

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

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

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

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

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

I en klinisk studie på patienter med förmaksflimmer, ökade samtidig användning av ASA blödningsrisken med apixaban från 1,8 % per år till 3,4 % per år och blödningsrisken med warfarin från 2,7 % per år till 4,6 % per år. I denna kliniska studie förekom en begränsad (2,1 %) samtidig behandling med en andra trombocytagerationshämmande medel (se avsnitt 5.1).

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

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

### Användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke

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

### Patienter med hjärtklaffprotes

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

### Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

### Kirurgi och invasiva ingrepp

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

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

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

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

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

### Tillfälligt behandlingsavbrott

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

### Spinal-/epiduralanestesi eller -punktion

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

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av apixaban med kvarliggande intratekala eller epidurala katetrar. Ifall det finns ett sådant behov och baserat på generella PK-data för apixaban, bör



det vara ett tidsintervall på 20-30 timmar (dvs 2 x halveringstiden) mellan den sista dosen apixaban och avlägsnande av kateter, och minst en dos bör utbli före katetern tas ut. Nästa dos av apixaban kan ges då minst 5 timmar har gått efter det att katetern avlägsnats. Liksom för alla nya antikoagulantia, finns begränsad erfarenhet med neuroaxial blockad och extrem försiktighet rekommenderas därför när apixaban används vid neuraxial blockad.

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

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

#### Patienter med aktiv cancer

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

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data tyder på att plasmakoncentrationerna av apixaban ökar hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Vid profylax mot VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax mot recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

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

#### Äldre patienter

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

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

#### Kroppsvikt

Låg kroppsvikt ( $< 60$  kg) kan öka risken för blödning (se avsnitt 5.2).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

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

Patienter med förhöjda leverenzym ALAT/ASAT  $> 2$  x övre normalgräns eller totalt bilirubin  $\geq 1.5$  x övre normalgräns exkluderades från kliniska studier. Därför bör apixaban användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 5.2). Innan behandling med apixaban påbörjas, bör leverfunktionstester utföras.

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

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

#### Interaktion med inducerare av både CYP3A4 och P-gp

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

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

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

#### Höftfrakturkirurgi

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

#### Laboratorievärden

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

#### Information om hjälpämnen

Sislaf innehåller laktos. Personer med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Hämmare av CYP3A4 och P-gp

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

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

Aktiva substanser som inte anses som starka hämmare av både CYP3A4 och P-gp (såsom amiodaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproxen och verapamil) förväntas öka plasmakoncentrationen av apixaban i mindre utsträckning. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med mindre potenta hämmare av både CYP3A4 och P-gp. Exempelvis gav diltiazem (360 mg en gång dagligen), som betraktas som en måttlig hämmare av CYP3A4 och en svag hämmare av P-gp, en 1,4-faldig ökning av genomsnittlig AUC och 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för apixaban. Naproxen (500 mg, singeldos), en hämmare av P-gp men inte av CYP3A4, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive  $C_{max}$  för apixaban. Klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), en hämmare av P-gp och en stark hämmare av CYP3A4, gav en 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC och en 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för apixaban.

### Inducerare av CYP3A4 och P-gp

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

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

### Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare, SSRI/SNRI och NSAID

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

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

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

Apixaban administrerat samtidigt som klopidogrel (75 mg en gång dagligen) eller kombinationen klopidogrel 75 mg och ASA 162 mg en gång dagligen eller med prasugrel (60 mg följt av 10 mg en gång dagligen) i fas I-studier visade ingen relevant ökning av blödningstid, eller ytterligare hämning av trombocytaggregation jämfört med administrering av trombocyt hämmande medel utan apixaban.

Ökningen av koagulationsvärden (PT, INR och aPTT) motsvarade effekterna av behandling med enbart apixaban.

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

Trots dessa resultat kan det farmakodynamiska svaret vara mer uttalat hos vissa individer då trombocythämmande medel administreras samtidigt med apixaban. Apixaban bör användas med försiktighet vid samtidig behandling med SSRI/SNRI, NSAID, ASA och/eller P2Y<sub>12</sub>-hämmare, då dessa läkemedel vanligen medför ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

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

#### Övriga samtidiga behandlingar

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

#### Effekt av apixaban på andra läkemedel

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

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

#### *Digoxin*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

## Aktivt kol

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

### Amning

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

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Vanliga biverkningar var blödning, kontusion, näsblödning och hematom (se tabell 2 för biverkningsprofil och frekvenser per indikation).

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

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

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

## Biverkningstabell

I tabell 2 listas biverkningarna, för VTEp, NVAF respektive behandling av VTE, indelade efter organsystemklass och frekvenser enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Lista över biverkningar i tabellform**

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

|                                    |                     |           |                     |
|------------------------------------|---------------------|-----------|---------------------|
| Rektal blödning, gingival blödning | Sällsynta           | Vanliga   | Vanliga             |
| Retroperitoneal blödning           | Ingen känd frekvens | Sällsynta | Ingen känd frekvens |

| <b>Organsystemklass</b>  | <b>Profylax mot VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)</b> | <b>Profylax mot stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)</b> | <b>Behandling av DVT och LE och profylax mot recidiverade DVT och LE (VTE)</b> |
|--|---|---|--|
| <i>Lever och gallvägar</i>   |   |   |  |
| Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt bilirubin i blodet  | Mindre vanliga  | Mindre vanliga  | Mindre vanliga   |
| Förhöjt gammaglutamyltransferas  | Mindre vanliga  | Vanliga   | Vanliga  |
| Förhöjt alaninaminotransferas  | Mindre vanliga  | Mindre vanliga  | Vanliga  |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>   |   |   |  |
| Hudutslag  | Ingen känd frekvens   | Mindre vanliga  | Vanliga  |
| Alopeci  | Sällsynta   | Mindre vanliga  | Mindre vanliga   |
| Erythema multiforme  | Ingen känd frekvens   | Mycket sällsynta  | Ingen känd frekvens  |
| Kutan vaskulit   | Ingen känd frekvens   | Ingen känd frekvens   | Ingen känd frekvens  |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>   |   |   |  |
| Muskelblödning   | Sällsynta   | Sällsynta   | Mindre vanliga   |
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |   |   |  |
| Hematuri   | Mindre vanliga  | Vanliga   | Vanliga  |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>  |   |   |  |
| Onormal vaginal blödning, urogenital blödning  | Mindre vanliga  | Mindre vanliga  | Vanliga  |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>   |   |   |  |
| Blödning vid appliceringsstället   | Ingen känd frekvens   | Mindre vanliga  | Mindre vanliga   |
| <i>Undersökningar</i>  |   |   |  |
| Ockult tarmblödning  | Ingen känd frekvens   | Mindre vanliga  | Mindre vanliga   |
| <i>Skador och förgiftnings och behandlingskomplikationer</i>   |   |   |  |
| Kontusion  | Vanliga   | Vanliga   | Vanliga  |
| Blödning efter ingreppet (inkl. hematoma, sårblödning, hematoma på platsen för kärlpunktion och blödning på kateterställe), sårsekretion, blödning på incisionsstället (inkl. hematoma på incisionsstället), operativ blödning | Mindre vanliga  | Mindre vanliga  | Mindre vanliga   |
| Traumatisk blödning  | Ingen känd frekvens   | Mindre vanliga  | Mindre vanliga   |

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

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

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



## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

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

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Apixaban är en kraftfull, oral, reversibel, direkt och ytterst selektiv hämmare av faktor Xa. Inget

antitrombin III krävs för antitrombotisk aktivitet. Apixaban hämmar fri och koagelbunden faktor Xa och protrombinasaktiviteten. Apixaban har ingen direkt påverkan på trombocyttaggregationen men hämmar indirekt trombocyttaggregation som induceras av trombin. Genom att hämma faktor Xa förebygger apixaban att trombin bildas och tromber utvecklas. Prekliniska studier av apixaban på djur har visat antitrombotisk effekt vid förebyggande av arteriell och venös trombos vid doser som gav bibehållen hemostas.

### Farmakodynamiska effekter

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

Apixaban uppvisar också anti-faktor Xa-aktivitet vilket visar sig i en sänkt aktivitet hos faktor Xa-enzymet hos flera kommersiella anti-faktor Xa kit. Dock skiljer sig resultaten mellan olika kit. Data från kliniska studier finns bara tillgängliga från den kromogena analysen Rotachrom® Heparin. Anti-faktor Xa-aktiviteten har ett nära och direkt linjärt samband med koncentrationen av apixaban i plasma och når maxvärdet samtidigt som apixabankoncentrationen i plasma är som högst. Förhållandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-faktor Xa-aktiviteten är nästan linjärt över ett brett dosintervall för apixaban.

Tabell 3 nedan visar den förväntade exponeringen vid steady state och anti-faktor Xa-aktiviteten för varje indikation. Hos patienter som använder apixaban som profylax för VTE vid elektiv höft- eller knäledsplastik, visar resultaten en mindre än 1,6-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som använder apixaban som profylax mot stroke och systemisk embolism, visar resultaten en mindre än 1,7-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter som använder apixaban för behandling av DVT och LE eller som profylax för recidiverande DVT och LE, visar resultaten en mindre än 2,2-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer.

**Tabell 3: Förväntad apixabane xponering vid steady state och anti-faktor Xa-aktivitet**

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

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

Även om behandling med apixaban inte kräver rutinmässiga kontroller av exponeringen kan ett

kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-test vara till nytta i undantagsfall där kännedom om apixabanexponeringen kan underlätta det kliniska beslutsfattandet, t.ex. överdosering och akuta operationer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

I ADVANCE-3-studien deltog 5 407 patienter som genomgick planerad höftledsplastik och i ADVANCE-2-studien deltog 3 057 patienter som genomgick planerad knäledsplastik.

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

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

Apixaban uppvisade statistiskt signifikant överlägsen minskning av det primära effektmåttet, ett sammantaget mått på total VTE/dödsfall av alla orsaker, och av effektmåttet större VTE, ett sammantaget mått på proximal DVT, icke-fatal lungemboli och VTE-relaterad död, jämfört med enoxaparin vid såväl planerad höft- som knäledsplastik (se tabell 4).

**Tabell 4: Effektreultat från pivotala fas III-studier**

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

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

**Tabell 5: Blödningsresultat från pivotala fas III-studier\***

|  | ADVANCE-3   |  | ADVANCE-2   |  |
|--|---|--|---|--|
|  | Apixaban<br>2,5 mg oralt två<br>gångar dagligen<br>35 ± 3 d | Enoxaparin<br>40 mg sc en<br>gång dagligen<br>35 ± 3 d | Apixaban<br>2,5 mg oralt två<br>gångar dagligen<br>12 ± 2 d | Enoxaparin<br>40 mg sc en gång<br>dagligen<br>12 ± 2 d |
| Alla behandlade                                      | n = 2 673   | n = 2 659  | n = 1 501   | n = 1 508  |
| <b>Behandlingsperiod<sup>1</sup></b>                 |   |  |   |  |
| Större   | 22 (0,8 %)  | 18 (0,7 %)   | 9 (0,6 %)   | 14 (0,9 %)   |
| Fatal  | 0   | 0  | 0   | 0  |
| Större + CRNM  | 129 (4,8 %)   | 134 (5,0 %)  | 53 (3,5 %)  | 72 (4,8 %)   |
| Alla   | 313 (11,7 %)  | 334 (12,6 %)   | 104 (6,9 %)   | 126 (8,4 %)  |
| <b>Behandlingsperiod efter operation<sup>2</sup></b> |   |  |   |  |
| Större   | 9 (0,3 %)   | 11 (0,4 %)   | 4 (0,3 %)   | 9 (0,6 %)  |
| Fatal  | 0   | 0  | 0   | 0  |
| Större + CRNM  | 96 (3,6 %)  | 115 (4,3 %)  | 41 (2,7 %)  | 56 (3,7 %)   |
| Alla   | 261 (9,8 %)   | 293 (11,0 %)   | 89 (5,9 %)  | 103 (6,8 %)  |

\* Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier

<sup>1</sup> Inkluderar händelser som inträffar efter den första dosen av enoxaparin (före operation)

<sup>2</sup> Inkluderar händelser som inträffar efter den första dosen av apixaban (efter operation)

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

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

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

Totalt randomiserades 23 799 patienter i det kliniska programmet (ARISTOTLE: apixaban vs warfarin, AVERROES: apixaban vs ASA), varav 11 927 randomiserades till apixaban. Programmet utformades för att demonstrera effekt och säkerhet av apixaban för profylax mot stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och en eller flera riskfaktorer, såsom:

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

#### ARISTOTLE-studien

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

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet jämfört med warfarin, med avseende på det primära effektmåttet profylax mot stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism (se tabell 6).

**Tabell 6: Effekresultat hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien**

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

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

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

De viktigaste sekundära effektmåten, större blödning och dödsfall av alla orsaker, testades i en förspecificerad hierarkisk teststrategi för att kontrollera studiens övergripande typ 1-fel. Statistiskt signifikant överlägsenhet uppnåddes även för de båda sekundära effektmåten, omfattande blödning och dödsfall av alla orsaker (se tabell 7). Genom förbättrad monitorering av INR, avtar de observerade fördelarna med apixaban jämfört med warfarin, med avseende på dödsfall av alla orsaker.

**Tabell 7: Sekundära effektmått hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien**

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

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

† Kliniskt relevant icke större blödning

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

Effekresultaten för förspecificerade undergrupper, inklusive CHADS<sub>2</sub>-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med de primära effekresultaten för hela studiepopulationen.

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

Resultaten av större blödningar för de förspecificerade undergrupperna inklusive CHADS<sub>2</sub>-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med

resultaten för hela studiepopulationen.

#### AVERROES-studien

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

Vanliga orsaker för olämplighet för VKA-behandling i AVERROES-studien var obenägenhet/osannolikhet att uppnå INR inom önskat intervall (42,6 %), patienten avböjde VKA-behandling (37,4 %), CHADS<sub>2</sub>-poäng = 1 och att förskrivaren inte rekommenderade VKA-behandling (21,3 %), patienten ansågs inte pålitlig att följa instruktionerna för VKA-behandling (15,0 %) samt svårigheter/förväntade svårigheter att komma i kontakt med patienten vid behov av snabb dosjustering (11,7 %).

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

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

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet i det primära effektmåttet profylax mot stroke (hemorragisk, ischemisk eller ospecificerad) eller systemisk embolism (se tabell 8) jämfört med ASA.

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

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

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

† Sekundärt effektmått.

Det var ingen signifikant skillnad i incidens av större blödningar mellan apixaban och ASA (se tabell 9).

**Tabell 9: Inträffade blödningar hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien**

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

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

† Kliniskt relevant icke större blödning.

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

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

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

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

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

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

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

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

I jämförelsen mellan ASA och placebo var förekomsten av det sammansatta utfallsmåttet död eller återinläggning på sjukhus 604 (26,2 %) och 569 (24,7 %) patienter i ASA-respektive placeboarmen.

Det sammansatta utfallsmåttet död eller ischemisk händelse (stroke, hjärtinfarkt, stenttrombos eller akut revaskularisering) förekom hos 163 (7.1 %), och 189 (8.2 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen.

#### Patienter som genomgår konvertering

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

Det förekom ingen stroke (0 %) i apixabangruppen (n = 753) och 6 (0.80 %) stroke i heparin och/eller VKA gruppen (n = 747; RR 0.00, 95 % KI 0.00, 0.64). Död av alla orsaker inträffade hos 2 patienter (0.27 %) i apixabangruppen och hos 1 patient (0.13 %) i heparin och/eller VKA gruppen. Inga händelser av systemisk embolism rapporterades.

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

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

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

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

#### AMPLIFY-studien

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

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

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

Studien visade att apixaban inte var sämre än enoxaparin/warfarin vad avser det kombinerade primära effektmåttet av händelser oberoende bedömda som recidiverande symtomatisk VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller VTE-relaterad död (se tabell 10).



**Tabell 10: Effekresultat i AMPLIFY-studien**

|  | <b>Apixaban<br/>N = 2 609<br/>n (%)</b> | <b>Enoxaparin/Warfarin<br/>N = 2 635<br/>n (%)</b> | <b>Relativ risk<br/>(95 % KI)</b> |
|--|---|--|-----------------------------------|
| VTE eller VTE-relaterad död                  | 59 (2,3)                                | 71 (2,7)   | 0,84 (0,60, 1,18)*                |
| DVT  | 20 (0,7)                                | 33 (1,2)   |                                   |
| LE   | 27 (1,0)                                | 23 (0,9)   |                                   |
| VTE-relaterad död                            | 12 (0,4)                                | 15 (0,6)   |                                   |
| VTE eller dödsfall av alla orsaker           | 84 (3,2)                                | 104 (4,0)  | 0,82 (0,61, 1,08)                 |
| VTE eller hjärt-kärlrelaterad död            | 61 (2,3)                                | 77 (2,9)   | 0,80 (0,57, 1,11)                 |
| VTE, VTE-relaterad död eller större blödning | 73 (2,8)                                | 118 (4,5)  | 0,62 (0,47, 0,83)                 |

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

Effekten av apixaban som initial behandling av VTE var konsekvent bland patienter som behandlades för LE [relativ risk 0,9; 95 % KI (0,5, 1,6)] eller DVT [relativ risk 0,8; 95 % KI (0,5, 1,3)]. Effekten i alla subgrupper, inkluderande ålder, kön, kroppsmasseindex (BMI), njurfunktion, omfattning av index-LE, lokalisering av DVT-tromb och tidigare parenteral heparinanvändning var generellt överensstämmande.

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

**Tabell 11: Blödningsresultat i AMPLIFY-studien**

|               | <b>Apixaban<br/>N = 2 676<br/>n (%)</b> | <b>Enoxaparin/Warfarin<br/>N = 2 689<br/>n (%)</b> | <b>Relativ risk<br/>(95 % KI)</b> |
|---------------|---|--|-----------------------------------|
| Större        | 15 (0,6)                                | 49 (1,8)   | 0,31 (0,17, 0,55)                 |
| Större + CRNM | 115 (4,3)                               | 261 (9,7)  | 0,44 (0,36, 0,55)                 |
| Mindre        | 313 (11,7)                              | 505 (18,8)   | 0,62 (0,54, 0,70)                 |
| Alla          | 402 (15,0)                              | 676 (25,1)   | 0,59 (0,53, 0,66)                 |

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

#### AMPLIFY-EXT-studien

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

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

I studien var båda doserna av apixaban statistiskt överlägsna placebo vad avser det primära effektmättet symtomatiskt recidiv av VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller dödsfall av alla orsaker (se tabell 12).

**Tabell 12: Effekresultat i AMPLIFY-EXT-studien**

|   | Apixaban            | Apixaban            | Placebo   | Relativ risk (95 % KI)            |                                   |
|---|---------------------|---------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|   | 2,5 mg<br>(N = 840) | 5,0 mg<br>(N = 813) | (N = 829) | Apix 2,5 mg<br>vs placebo         | Apix 5,0 mg<br>vs placebo         |
|   | n (%)               |                     |           |                                   |                                   |
| Recidiv av VTE eller dödsfall av alla orsaker | 19 (2,3)            | 14 (1,7)            | 77 (9,3)  | 0,24<br>(0,15, 0,40) <sup>‡</sup> | 0,19<br>(0,11, 0,33) <sup>‡</sup> |
| DVT*  | 6 (0,7)             | 7 (0,9)             | 53 (6,4)  |                                   |                                   |
| LE*   | 7 (0,8)             | 4 (0,5)             | 13 (1,6)  |                                   |                                   |
| Dödsfall av alla orsaker                      | 6 (0,7)             | 3 (0,4)             | 11 (1,3)  |                                   |                                   |
| Recidiv av VTE eller VTE-relaterad död        | 14 (1,7)            | 14 (1,7)            | 73 (8,8)  | 0,19<br>(0,11, 0,33)              | 0,20<br>(0,11, 0,34)              |
| Recidiv av VTE eller hjärt-kärl-relaterad död | 14 (1,7)            | 14 (1,7)            | 76 (9,2)  | 0,18<br>(0,10, 0,32)              | 0,19<br>(0,11, 0,33)              |
| Icke-fatal DVT <sup>†</sup>                   | 6 (0,7)             | 8 (1,0)             | 53 (6,4)  | 0,11<br>(0,05, 0,26)              | 0,15<br>(0,07, 0,32)              |
| Icke-fatal LE <sup>†</sup>                    | 8 (1,0)             | 4 (0,5)             | 15 (1,8)  | 0,51<br>(0,22, 1,21)              | 0,27<br>(0,09-0,80)               |
| VTE-relaterad död                             | 2 (0,2)             | 3 (0,4)             | 7 (0,8)   | 0,28<br>(0,06, 1,37)              | 0,45<br>(0,12, 1,71)              |

<sup>‡</sup> p-värde < 0.0001

\* För patienter med mer än en händelse som ingick i det sammansatta effektmåttet, rapporterades endast den första händelsen (t.ex. om en försöksperson fick en DVT och sedan en LE, rapporterades endast DVT)

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

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

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning under behandlingsperioden. I studien fanns det ingen statistisk skillnad vad avser incidensen av större blödning mellan de båda apixabandoserna och placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i incidensen av större + CRNM, mindre och alla blödningar mellan gruppen som fick apixaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebogruppen (se tabell 13).

**Tabell 13: Blödningsresultat i AMPLIFY-EXT-studien**

|               | Apixaban            | Apixaban            | Placebo   | Relativ risk (95 % KI)    |                           |
|---------------|---------------------|---------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|
|               | 2,5 mg<br>(N = 840) | 5,0 mg<br>(N = 811) | (N = 826) | Apix 2,5 mg<br>vs placebo | Apix 5,0 mg<br>vs placebo |
|               | n (%)               |                     |           |                           |                           |
| Större        | 2 (0,2)             | 1 (0,1)             | 4 (0,5)   | 0,49<br>(0,09, 2,64)      | 0,25<br>(0,03, 2,24)      |
| Större + CRNM | 27 (3,2)            | 35 (4,3)            | 22 (2,7)  | 1,20<br>(0,69, 2,10)      | 1,62<br>(0,96, 2,73)      |
| Mindre        | 75 (8,9)            | 98 (12,1)           | 58 (7,0)  | 1,26<br>(0,91, 1,75)      | 1,70<br>(1,25, 2,31)      |
| Alla          | 94 (11,2)           | 121 (14,9)          | 74 (9,0)  | 1,24<br>(0,93, 1,65)      | 1,65<br>(1,26, 2,16)      |

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

mg två gånger dagligen och hos 1 (0,1 %) placebobehandlad patient.

### Pediatrik population

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

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

I PREVAPIX-ALL-studien, med totalt 512 patienter i åldern  $\geq 1$  till  $< 18$  med nydiagnostiserad ALL eller LL och som genomgick induktionskemoterapi med asparaginas via en kvarliggande kateter för central venåtkomst, randomiserades patienterna 1:1 till öppen tromboprofylax med apixaban eller standardvård (utan systemisk antikoagulation). Apixaban administrerades med fast dos, stegvis enligt kroppsviktsintervaller för att ge exponering jämförbar med den som ses hos vuxna som fått 2,5 mg två gånger dagligen (se tabell 14). Apixaban gavs som en tablett på 2,5 mg, en tablett på 0,5 mg eller en oral lösning på 0,4 mg/ml. Exponeringens medianvaraktighet var 25 dagar i apixabanarmen.

**Tabell 14: Apixabandosering i PREVAPIX-ALL-studien**

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

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

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

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

SAXOPHONE var en 2:1-randomiserad öppen jämförelsestudie vid flera kliniker med patienter i åldern 28 dagar till  $< 18$  år med medfödd eller förvärvad hjärtsjukdom som krävde antikoagulation. Patienterna fick tromboprofylax, antingen med apixaban eller enligt standardvård med en vitamin K-antagonist eller lågmolekylärt heparin. Apixaban administrerades med fast dos, stegvis enligt kroppsviktsintervaller för att ge exponering jämförbar med den som ses hos vuxna som fått en dos på 5 mg två gånger dagligen (se tabell 15). Apixaban gavs som en tablett på 5 mg, en tablett på 0,5 mg eller en oral lösning på 0,4 mg/ml. Exponeringens genomsnittliga varaktighet var 331 dagar i apixabanarmen.

**Tabell 15: Apixabandosering i SAXOPHONE-studien**

| Viktintervall     | Doseringsschema            |
|-------------------|----------------------------|
| 6 till $< 9$ kg   | 1 mg två gånger dagligen   |
| 9 till $< 12$ kg  | 1,5 mg två gånger dagligen |
| 12 till $< 18$ kg | 2 mg två gånger dagligen   |
| 18 till $< 25$ kg | 3 mg två gånger dagligen   |
| 25 till $< 35$ kg | 4 mg två gånger dagligen   |
| $\geq 35$ kg      | 5 mg två gånger dagligen   |

Det primära säkerhetsmålet, en sammansättning av ISTH-definierad större blödning och CRNM-

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

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

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation och eliminering

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

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

O-demetylering och hydroxylering vid 3-oxo-piperidinyldelen är de huvudsakliga ställena för biotransformering. Apixaban metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4/5 med mindre bidrag från CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 och 2J2. Oförändrat apixaban är den viktigaste komponenten med avseende

på aktiv substans i human plasma utan aktivt cirkulerande metaboliter. Apixaban är ett substrat för transportproteinerna P-gp och BCRP (breast cancer resistance protein).

### Äldre

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

### Nedsatt njurfunktion

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

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Kön

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

### Etniskt ursprung

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

### Kroppsvikt

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

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat  
Cellulosa, mikrokristallin (E 460)  
Povidone K30  
Krosopvidon (typ A)  
Natriumlaurilsulfat  
Natriumstearylfumarat

#### Filmdragering:

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E 1518)  
Järnoxidgul (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

### 6.3 Hållbarhet

2 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande Alu-PVC/PVdC-blister eller perforerade enhetsdosblister.

Förpackningsstorlekar om 10, 20, 28, 56, 60 eller 168 filmdragerade tabletter (i blister)

Förpackningsstorlekar om 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eller 168 x 1 filmdragerade tabletter (i perforerade endosblister)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktio**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 14078 Praha 4  
Tjeckien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41249

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<Date of first authorisation: {DD month YYYY}>

<Date of latest renewal: {DD month YYYY}>

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

02.07.2024