

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eliquis 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 51,4 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pyöreä tabletti (halkaisija 5,95 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 893 ja toiselle puolelle 2½.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus
Suositeltu 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
Suositeltu hoitoaika on 32–38 vuorokautta.

Potilaat, joille tehdään polven tekonivelleikkaus
Suositeltu hoitoaika on 10–14 vuorokautta.

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

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

Annoksen pienentäminen

Suositteltu 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 ≥ 80 vuotta, paino ≤ 60 kg tai seerumin kreatiniini ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl).

Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

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

Suositteltu 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 hoitosuositusten mukaan hoidon lyhyt kesto (vähintään 3 kuukautta) perustuu ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio).

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

Lääkkeen vaihtaminen

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

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Eliquis-valmisteeseen

Kun K-vitamiiniantagonistihoido vaihdetaan Eliquis-valmisteeseen, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoido pitää lopettaa ja Eliquis-hoido aloittaa, kun INR-arvo on < 2 .

Vaihto Eliquis-valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin

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

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

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

- varovaisuutta on noudatettava, silloin kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiiivisessä 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

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

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

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Eliquis-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 Eliquis-valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksan toiminta on tutkittava ennen Eliquis-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 hoitosuosistusten 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).

Pediatriiset potilaat

Eliquis-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.

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

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta (ks. kohta 5.2). Vaihtoehtoisesti Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta (ks. kohta 5.2).

Murskatut Eliquis-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 (fondaparinuksi, 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 seuranta, 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 klopidogreelin 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, kardioliipiinivasta-aineet ja beeta2-glykoproteiini I vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulanteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoito.

Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet

Apiksabaanihoito 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-/epiduraalihematooman 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. Lääkärin 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 keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, 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 laskimotromboembolioiden (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 ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl) ja ikä ≥ 80 vuotta tai paino ≤ 60 kg.

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

Iäkkäät potilaat

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

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

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 Eliquis-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 $> 2 \times$ ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5 \times$ ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2). Maksan toiminta on tutkittava apiksabaanihoidon aloittamista.

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

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

Apiksabaanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoidijien (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 indusoidijien 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 indusoidijilla (ks. kohta 4.5):

- varovaisuutta on noudatettava, silloin kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elekttiivisessä 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 potilaille, 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

Eliquis 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 rifampisiinin 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 indusoijien (esim. fenytoiini, karbamatsepsiini, 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 voimakkailta sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijilla ja apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiiivisessä 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 voimakkailta sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijilla, 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 1 tutkimuksissa havaittu merkittävää standardoidusti määritettyä vuotoajan pidentymistä eikä verihituleiden aggregaation lisääntymistä entisestään verrattuna verihituleiden toimintaa estävien aineiden antoon ilman apiksabaania. Hyytymistutkimusten (PT, INR ja APTT) tulokset vastasivat pelkän apiksabaanihoidon vaikutuksia.

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

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

Muiden trombositaggregaation 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_{max} -arvo oli 18 % pienempi kuin silloin, kun apiksabaania annettiin yksin. 10 mg apiksabaanin anto samanaikaisesti 40 mg famotidiinin kanssa ei vaikuttanut apiksabaanin AUC- tai C_{max} -arvoihin.

Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

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

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

Digoksiini

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

Naprokseeni

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

Atenololi

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

Aktiivihiihi

Aktiivihiihien 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

Eliquis-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, ruuhjevamma, 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

Elinluokka	Laskimotromboembolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy
<i>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 [†]	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

Elinluokka	Laskimotromboem- bolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy
<i>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
Gammaglutamyyli- transferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Alaniini- aminotransferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudos</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

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

* Yleistynytä kutinaa ei esiintynyt CV185057-tutkimuksessa (laskimotromboemبولoiden [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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. 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 aktiivihiihtä 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 aktiivihiihi annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiihi annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihiihtien 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. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

	Apiksabaani C_{max} (ng/ml)	Apiksabaani C_{min} (ng/ml)	Apiksabaani antifaktori Xa -aktiivisuus enint. (IU/ml)	Apiksabaani antifaktori Xa -aktiivisuus vähint. (IU/ml)
	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 ≤ 60 kg (499 apiksabaaniryhmässä), 1 495 potilasta, joiden BMI oli ≥ 33 kg/m² (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 tutkimuspopulaatioissa (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 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 35 ± 3 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 35 ± 3 d	p-arvo	Apiksabaani 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 12 ± 2 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 12 ± 2 d	p-arvo
VTE:iden kokonaismäärä/kaikista syistä johtuvat kuolemat						
Tapahtumien lukumäärä/tutkimuspotilaat Tapahtumien osuus	27/1 949 1,39 %	74/1 917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Suhteellinen riski Luottamusväli 95 %	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		

Tutkimus	ADVANCE-3 (lonkka)		ADVANCE-2 (polvi)			
Merkittävät VTE:t						
Tapahtumien lukumäärä/tutkimuspotilaat	10/2 199 0,45 %	25/2 195 1,14 %	0,0107	13/1 195 1,09 %	26/1 199 2,17 %	0,0373
Tapahtumien osuus						
Suhteellinen riski Luottamusväli 95 %	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Turvallisuutta mittaavien päätapahtumien (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 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 35 ± 3 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 35 ± 3 d	Apiksabaani 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 12 ± 2 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 12 ± 2 d
Kaikki hoidetut	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Hoitojakso¹				
Merkittävät	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Kuolemaan johtaneet	0	0	0	0
Merkittävät + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Kaikki	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Leikkauksen jälkeinen hoitojakso²				
Vakavat	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Kuolemaan johtaneet	0	0	0	0
Merkittävät + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Kaikki	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

*Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauskohdan verenvuoto.

¹ Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen enoksapariiniannoksen jälkeen (leikkausta edeltävä)

² 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-läppäpaperäinen 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 \geq II).

ARISTOTLE-tutkimus

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

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

Taulukko 6: Tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa

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

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

Apiksabaanin osoitettiin vähentävän aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita enemmän kuin varfariini kaikilla 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

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

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

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

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

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

AVERROES-tutkimus

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

Tässä tutkimuksessa 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 %); CHADS₂-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 ennenaikaisesti, 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

	Apiksabaani n = 2 807 n (%/v)	ASA n = 2 791 n (%/v)	Riskitiheyssuhde e (95 % CI)	p-arvo
Aivohalvaus tai systeeminen embolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,000 1
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 n = 2 798 n (%/v)	ASA n = 2 780 n (%/v)	Riskitiheyssuhde (95 % CI)	p-arvo
Merkittävä*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Kuolemaan johtanut	5 (0,16)	5 (0,16)		
Kallonsisäinen	11 (0,34)	11 (0,35)		
Merkittävä + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kaikki	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

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

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteiväriä 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 eteiväriä 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 täytyi; 4,2 % sai pienempää annosta) tai K-vitamiiniantagonistia sekä joko ASAa (81 mg kerran vuorokaudessa) tai lumelääkettä. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta, ja satunnaistetuista potilaista 94 %:lla oli CHA₂DS₂-VASC-pisteitä > 2 ja 47 %:lla oli HAS-BLED-pisteitä > 3. K-vitamiiniantagonistihoidon satunnaistetuilla potilailla TTR-osuus (time in therapeutic range) (INR 2–3) oli 56 %, 32 % ajasta oli alle TTR:n ja 12 % yli TTR:n.

AUGUSTUS-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta, ja sen ensisijainen päätetapahtuma oli ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto. Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 241 potilaalla (10,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 332 potilaalla (14,7 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä (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 sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 541 potilaalla (23,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 632 potilaalla (27,4 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, 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 sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 604 potilaalla (26,2 %:lla) ASA-ryhmässä ja 569 potilaalla (24,7 %:lla) lumelääkeryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, 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 pitkäkestoisempana 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 tutkimuskeskuskohtaisesti. Tutkimuskeskuskohtaisesti lasketun TTR:n ylimmässä kvartiilissa apiksabaanin riskitehysuhde 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 laskimotromboemboloihin liittyvän kuoleman suhteen (ks. taulukko 10).

Taulukko 10: Tehotulokset AMPLIFY-tutkimuksessa

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

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

Merkittäviä verenvuotoja ja kliinisesti relevanteja 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 (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
	n (%)				
Laskimotromboembolian uusiutuminen tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
Syvä laskimotukos*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Keuhkoembolia*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Laskimotromboembolian uusiutuminen tai siihen liittyvä kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Laskimotromboembolian uusiutuminen tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Muu kuin kuolemaan johtava syvä laskimotukos [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Muu kuin kuolemaan johtava keuhkoembolia [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡]p-arvo < 0,0001

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Hyväksytyt pediatria käyttäi ei ole (ks. kohta 4.2).

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

PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa yhteensä 512 äskettäin ALL- tai LL-diagnoosin saanutta potilasta, joiden ikä oli $\geq 1 - < 18$ vuotta ja jotka saivat asparaginaasia sisältävää induktiokemoterapiaa keskuslaskimoon 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 oraaliliuoksena. Apiksabaaniryhmässä altistuksen keston mediaani oli 25 vuorokautta.

Taulukko 14: Apiksabaanin annostus PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa

Paino	Annostus
6 – < 10,5 kg	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
10,5 – < 18 kg	1 mg kahdesti vuorokaudessa
18 – < 25 kg	1,5 mg kahdesti vuorokaudessa
25 – < 35 kg	2 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 35 kg	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa

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

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

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

Taulukko 15: Apiksabaanin annostus SAXOPHONE-tutkimuksessa

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Eliquis-valmisteen käytöstä laskimotromboemboolian 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 ≥ 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_{ss}) on suunnilleen 21 litraa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Tärkeimmät biotransformaatiopaikat ovat o-demetylaatio ja hydroksylaatio 3-oksopiperidinyyliosassa. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa 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 verenkierrassa. Apiksabaani on kuljettajaproteiinien, P-gp:n ja BCRP:n (breast cancer resistance protein), substraatti.

lääkät potilaat

lääkällä 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 farmakodynamiikka 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/afroamerikkalaisien tutkittavien välillä. Populaatiofarmakokineettisen analyysin löydökset potilailta, 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. Verenvuotoalttiuden suureneminen todettiin näissä toksisuustutkimuksissa vähäiseksi tai sitä ei todettu lainkaan. Koska tämä tulos saattaa kuitenkin johtua siitä, etteivät ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettävät eläinlajit ole tälle vaikutukselle yhtä herkkiä kuin ihminen, tulosta on tulkittava varoen suhteessa ihmiseen.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus. Yhdessä pahvikotelossa on 10, 20, 60, 168 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia.
Perforoitu Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, johon on yksittäispakattu 60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. toukokuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eliquis 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg apiksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102,9 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, soikea tabletti (9,73 mm x 5,16 mm) , jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 894 ja toiselle puolelle 5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Annoksen pienentäminen

Suosittelu 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 ≥ 80 vuotta, paino ≤ 60 kg tai seerumin kreatiniini ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl).

Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

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

Suosittelu apiksabaaniannos akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta ensimmäisten 7 päivän ajan ja sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Saatavilla olevien lääketieteellisten hoitosuosittelujen mukaan hoidon lyhyt kesto

(vähintään 3 kuukautta) perustuu ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio).

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

Lääkkeen vaihtaminen

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

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Eliquis-valmisteeseen

Kun K-vitamiiniantagonistihoidon vaihdetaan Eliquis-valmisteeseen, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoidon lopetusta ja Eliquis-hoidon aloitusta, kun INR-arvo on < 2.

Vaihto Eliquis-valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin

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

Iäkkäät potilaat

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:

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

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

- varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään 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

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

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

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

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

Kehonpaino

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 hoitosuosistusten 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 verihiutaleiden 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

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

Antotapa

Suun kautta.

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

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenahempuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta (ks. kohta 5.2). Vaihtoehtoisesti Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta (ks. kohta 5.2).

Murskatut Eliquis-tabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenahempussa 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 aivojenensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

- Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini, jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuiksi, 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 Eliquis-tabletteja 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 seurantaan, 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 Eliquis-valmistetta 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 sepelvaltimotoimenpide, ja joille oli suunniteltu 6 kuukauden hoitajakso P2Y12:n estäjällä, joko ASAn kanssa tai ilman ASAA, ja suun kautta otettavalla antikoagulantilla (joko apiksabaani tai K-vitamiiniantagonisti). ASAn samanaikainen käyttö lisäsi merkittävän

verenvuodon (ISTH-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, kardioliipiinivasta-aineet ja beeta2-glykoproteiini I vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulanteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoito.

Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään 48 tuntia ennen sellaista elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy 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 liittyy 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.

Hemodynaamisesti epävakaaat keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, 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 laskimotromboemبولialle 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 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 ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl) ja ikä ≥ 80 vuotta tai paino ≤ 60 kg.

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

Iäkkäät potilaat

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

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

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 Eliquis-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 $> 2 \times$ ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5 \times$ ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee

noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2). Maksan toiminta on tutkittava apiksabaanihoidon aloittamista.

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

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli), ja HIV-proteaaasin 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 indusoiden kanssa

Apiksabaanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiden (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 indusoiden yhteiskäyttö heikensi tehoa ja suurensi verenvuotoriskiä verrattuna pelkän apiksabaanin käyttöön.

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

- varovaisuutta on noudatettava, silloin kun apiksabaania käytetään 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.

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

Eliquis 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-proteaaasin 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 indusioijat

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijan rifampisiinin 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 indusioijien (esim. fenytoiini, karbamatsipiini, 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 voimakkailta sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijilla ja apiksabaania käytetään aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn. Apiksabaania ei suositella syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailta sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijilla, 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 1 tutkimuksissa havaittu merkittävää standardoidusti määritettyä vuotoajan pidentymistä eikä verihituleiden aggregaation lisääntymistä entisestään verrattuna verihituleiden toimintaa estävien aineiden antoon ilman apiksabaania. Hyytymistutkimusten (PT, INR ja APTT) tulokset vastasivat pelkän apiksabaanihoidon vaikutuksia.

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

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

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistien, dipyridamolin, dekstraanin tai sulfiinipyratsonin) 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_{max} -arvo oli 18 % pienempi kuin silloin, kun apiksabaania annettiin yksin. 10 mg apiksabaanin anto samanaikaisesti 40 mg famotidiinin kanssa ei vaikuttanut apiksabaanin AUC- tai C_{max} -arvoihin.

Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimuksissa apiksabaanin ei todettu estävän CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n toimintaa ($IC_{50} > 45 \mu M$) ja sen todettiin estävän vain heikosti CYP2C19:n toimintaa ($IC_{50} > 20 \mu M$), kun pitoisuudet olivat merkittävästi suurempia kuin potilailla todetut huippupitoisuudet plasmassa. Apiksabaani ei indusoinut CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5:n toimintaa, kun pitoisuudet olivat korkeintaan $20 \mu M$. Apiksabaanin ei siksi oleteta muuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden 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_{max} ei muuttunut, kun apiksabaania (20 mg kerran vuorokaudessa) ja P-gp:n substraattia digoksiinia (0,25 mg kerran vuorokaudessa), annettiin samanaikaisesti. Apiksabaani ei siten estä P-gp-välitteistä substraattien kuljetusta.

Naprokseeni

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

Atenololi

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

Aktiivihiihi

Aktiivihiihien 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

Eliquis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Apiksabaanin turvallisuutta on tutkittu neljässä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 15 000 potilasta: yli 11 000 potilasta ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa ja yli 4 000 potilasta laskimotromboembolioiden hoitoa koskeneissa tutkimuksissa. Ensin mainitut potilaat saivat apiksabaania yhteensä keskimäärin 1,7 vuotta ja toiseksi mainitut 221 päivää (ks. kohta 5.1).

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

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

Taulukon 2 haittavaikutukset on ryhmitelty erikseen kummallekin hyväksytylle käyttöaiheelle 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

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

Elinluokka	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy
<i>Maksa ja sappi</i>		
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren alkaliinifosfataasiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen	Yleinen	Yleinen
Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		
Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
Alopesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ihovaskuliitti	Tuntematon	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
Lihasten verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
Verivirtsaisuus	Yleinen	Yleinen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Epänormaali emätinverenvuoto, urogenitaalinen verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Verenvuoto antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Tutkimukset</i>		
Positiivinen tulos piilevän veren määrittämisestä	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Elinluokka	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		
Ruhjevamma	Yleinen	Yleinen
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (mukaan lukien toimenpiteen jälkeinen hematooma, haavan verenvuoto, verisuonen punktiokohdan hematooma ja katetrintikohdan verenvuoto), haavaerite, leikkauksiin liittyvän verenvuoto (mukaan lukien leikkauksiin liittyvän hematooma), leikkauksenaikainen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Traumasta johtuva verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen

* Yleistynyt 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Jos hemorragisia komplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. Asianmukaisen hoidon aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti, jääplasma 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 aktiivihiihtä 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 aktiivihiihi annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiihi annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihiihen 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 verenhyytymisen asiantuntijan konsultointia, jos tällainen asiantuntija on paikallisesti saatavilla.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Apiksabaani on voimakas, suun kautta annosteltava, palautuvasti sitoutuva ja erittäin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Se ei tarvitse antitrombiini III:a tuottaakseen antitromboottista vaikutusta. Apiksabaani estää vapaata ja hyytymään sitoutunutta tekijä Xa:ta ja protrombinaasin toimintaa. Apiksabaani ei vaikuta suoraan verihituleiden aggregaatioon, mutta estää epäsuorasti trombiinin aiheuttamaa verihituleiden 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 määritystesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määritystä. Antifaktori Xa -aktiivisuudella on läheinen, suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiivisuus on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja antifaktori Xa -aktiivisuudella on suurin piirtein lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa 3 alla on arvioitu vakaan tilan altistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinäa sairastaville aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,7-kertaista. Kun apiksabaania annetaan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitamiseksi ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

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

	Apiksabaani C_{max} (ng/ml)	Apiksabaani C_{min} (ng/ml)	Apiksabaani antifaktori Xa -aktiivisuus enint. (IU/ml)	Apiksabaani antifaktori Xa -aktiivisuus vähint. (IU/ml)
Mediaani [5/95 persentiili]				
<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 seuranta, kalibroitu, kvantitatiivinen antifaktori Xa -määritys saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

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 \geq 75 vuotta
- kohonnut verenpaine
- diabetes mellitus
- oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka \geq II).

ARISTOTLE-tutkimus

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

keskimääräinen CHADS₂-pistemäärä 2,1, ja 18,9 %:lla potilaista oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Apiksabaani oli tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin varfariini ensisijaisen päätetapahtuman eli (vuotavan tai iskeemisen) aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyn, suhteen (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa

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

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

Apiksabaanin osoitettiin vähentävän aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita enemmän kuin varfariini kaikilla TTR-tasoilla tutkimuskeskuskohtaisesti; apiksabaanin riskitiheyssuhde 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 5). INR-seurannan paranemisen myötä apiksabaanihoidolla havaitut hyödyt mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien suhteen vähenevät varfariiniin verrattuna.

Taulukko 5: Toissijaiset päätetapahtumat eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa

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

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

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

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

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

ISTH-kriteerien mukaan merkittävien maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan yläosan, maha-suolikanavan 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 CHADS₂-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tulosten kanssa.

AVERROES-tutkimus

AVERROES-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 598 potilasta, joille K-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 CHADS₂-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 %); CHADS₂-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 seurantar ryhmän (Independent Data Monitoring Committee) suosituksesta ennen aikaisesti, koska saatiin selvä näyttö aivohalvausten ja systeemisten embolioiden vähenemisestä ja hyväksyttävästä turvallisuusprofiilista.

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

Tässä tutkimuksessa apiksabaani oli ASAa tilastollisesti merkitsevästi parempi ensisijaisen päätetapahtuman suhteen eli (vuotavan, iskeemisen tai määrittämättömän) aivohalvauksen tai systeemisen embolian ehkäisyssä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Tärkeimmät tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa AVERROES-tutkimuksessa

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

*Arvioitu perättäisillä testeillä tyypin I kokonaisvirheen hallitsemiseksi tutkimuksessa

†Toissijainen päätetapahtuma

Apiksabaani- ja ASA-ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuuden suhteen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Eteisvärinäpotilaiden vuototapahtumat AVERROES-tutkimuksessa

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

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

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

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

AUGUSTUS on avoin, satunnaistettu, kontrolloitu, 2 x 2 faktoriaalisen asetelman tutkimus, johon otettiin 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; 10 % sai pienempää annosta) tai K-vitamiiniantagonistia sekä joko ASAA (81 mg kerran vuorokaudessa) tai lumelääkettä. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta, ja satunnaistetuista potilaista 94 %:lla oli CHA₂DS₂-VASc-pisteitä > 2 ja 47 %:lla oli HAS-

BLEED-pisteitä > 3. K-vitamiiniantagonistihoidon satunnaistetuilla potilailla TTR-osuus (time in therapeutic range) (INR 2–3) oli 56 %, 32 % ajasta oli alle TTR:n ja 12 % yli TTR:n.

AUGUSTUS-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta, ja sen ensisijainen päätetapahtuma oli ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto. Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 241 potilaalla (10,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 332 potilaalla (14,7 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä (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 sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 541 potilaalla (23,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 632 potilaalla (27,4 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, 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 sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 604 potilaalla (26,2 %:lla) ASA-ryhmässä ja 569 potilaalla (24,7 %:lla) lumelääkeryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, 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. Systeemistä 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 pitkäkestoisempänä hoitona syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä, sitten kun potilas on ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa syvään laskimotukokseen ja/tai keuhkoemboliaan (AMPLIFY-EXT). Nämä molemmat olivat satunnaistettuja, kansainvälisiä kaksoissokkotutkimuksia, joissa käytettiin rinnakkaisryhmiä ja joihin osallistuneilla potilailla oli oireinen proksimaalinen syvä laskimotukos tai oireinen keuhkoembolia. Riippumaton, sokkoutettu 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 tutkimuskeskuskohtaisesti. Tutkimuskeskuskohtaisesti lasketun TTR:n ylimmässä kvartiilissa apiksabaanin riskitehysuhde enoksapariiniin/varfariiniin oli 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 laskimotromboemboloihin liittyvän kuoleman suhteen (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Tehotulokset AMPLIFY-tutkimuksessa

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

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

Apiksabaanin teho laskimotromboemبولian 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 keuhkoemبولian 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 9).

Taulukko 9: Verenvuototulokset AMPLIFY-tutkimuksessa

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

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 10).

Taulukko 10: Tehotulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa

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

[‡]p-arvo < 0,0001

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

[†] Yksittäisillä tutkittavilla saattoi ilmetä useampi kuin yksi tapahtuma, jolloin he olivat edustettuina molemmissa luokitteluisissa

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

Turvallisuuteen liittyvä ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto hoitajakson 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 11): merkittävät + kliinisesti relevantit ei-merkittävät verenvuodot (CRNM), vähäiset verenvuodot ja kaikki verenvuodot.

Taulukko 11: Verenvuototulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa

	Apiksabaani	Apiksabaani	Lumelääke	Riskitiheysuhde (95 % CI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
		n (%)			
Merkittävä	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Merkittävä + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Vähäiset	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kaikki	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

Pediatriset potilaat

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

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

PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa yhteensä 512 äskettäin ALL- tai LL-diagnoosin saanutta potilasta, joiden ikä oli $\geq 1 - < 18$ vuotta ja jotka saivat asparaginaasia sisältävää induktiokemoterapiaa keskuslaskimoon 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 12). Apiksabaania annettiin 2,5 mg:n tabletteina, 0,5 mg:n tabletteina tai 0,4 mg:n/ml oraaliliuoksena. Apiksabaaniryhmässä altistuksen keston mediaani oli 25 vuorokautta.

Taulukko 12: Apiksabaanin annostus PREVAPIX-ALL-tutkimuksessa

Paino	Annostus
6 – < 10,5 kg	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa
10,5 – < 18 kg	1 mg kahdesti vuorokaudessa
18 – < 25 kg	1,5 mg kahdesti vuorokaudessa
25 – < 35 kg	2 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 35 kg	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli arvioitujen oireisten ja oireettomien ei-fataalien syvien laskimotukosten, keuhkoembolioiden, aivolaskimoiden sinustromboosien ja laskimotromboemboliaan liittyvien kuolemien yhdistelmä. Tehon ensisijaisia päätetapahtumia ilmeni apiksabaaniryhmässä 31 potilaalla (12,1 %) ja standardihoitoa saaneessa ryhmässä 45 potilaalla (17,6 %). Suhteellisen riskin pienemä 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 13). 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 13: 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 häiritsevänä, 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 Eliquis-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 ≥ 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_{ss}) on suunnilleen 21 litraa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Tärkeimmät biotransformaatiopaikat ovat o-demetylaatio ja hydroksylaatio-3-oksopiperidinyyliosassa. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa 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 farmakodynamiikka 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 I 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 I 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. Verenvuotoalttiuden suureneminen todettiin näissä toksisuustutkimuksissa vähäiseksi tai sitä ei todettu lainkaan. Koska tämä tulos saattaa kuitenkin johtua siitä, etteivät ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettävät eläinlajit ole tälle vaikutukselle yhtä herkkiä kuin ihminen, tulosta on tulkittava varoen suhteessa ihmiseen.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus. Yhdessä pahvikotelossa on 14, 20, 28, 56, 60, 168 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia.
Perforoitu Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, johon on yksittäispakattu 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. toukokuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.