

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apixaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 51,97 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Gul, rund, bikonvex filmdragerad tablett cirka 6 mm i diameter, präglad med "IU1" på ena sidan och slät på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

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

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

#### *Patienter som genomgår höftledsplastik*

Rekommenderad behandlingslängd är 32 till 38 dagar.

#### *Patienter som genomgår knäledsplastik*

Rekommenderad behandlingslängd är 10 till 14 dagar.

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

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

### Dosreduktion

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

Långtidsbehandling rekommenderas.

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

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

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

Tabell 1:

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

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

### Missad dos

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

### Övergång

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

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

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

### Övergång från Apixaban Accord till VKA-behandling

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

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas följande:

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

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

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

- vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet.

- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör den lägre apixabandoseringen på 2,5 mg två gånger dagligen ges.

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

### Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

### Kroppsvikt

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

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

### Kön

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

### Äldre personer

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

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

### Patienter som genomgår kateterablation (NVAF)

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

### Patienter som genomgår konvertering

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

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

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

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

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

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

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

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Apixaban Accord för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

#### Oral användning

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

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

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Leversjukdom associerad med koagulationsrubbing och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 5.2).
- Händelse eller tillstånd som bedöms som en betydande riskfaktor för större blödning. Detta kan inkludera pågående eller nyligen inträffad gastrointestinal ulceration, förekomst av maligna neoplasmer med hög blödningsrisk, nyligen inträffad hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen inträffad intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskuläreurysm eller omfattande intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

- Samtidig behandling med något annat antikoagulantium såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin m fl), heparinderivat (fondaparinux m fl), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatran m fl) förutom vid särskilda omständigheter under byte av antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2), eller då UFH ges i doser nödvändiga för att bibehålla en central ven- eller artärkateter öppen eller då UFH ges under kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Blödningsrisk

Som med andra antikoagulantia ska patienter som tar Apixaban Accord noggrant observeras avseende tecken på blödning. Försiktighet rekommenderas vid tillstånd med ökad blödningsrisk.

Administreringen av Apixaban Accord bör avbrytas vid svår blödning (se avsnitt 4.8 och 4.9).

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

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

##### Interaktioner med andra läkemedel som påverkar hemostasen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Patienter med hjärtklaffprotes

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

### Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

### Kirurgi och invasiva ingrepp

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

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

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

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

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

### Tillfälligt behandlingsavbrott

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

### Spinal-/epiduralanestesi eller -punktion

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

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

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

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

#### Patienter med aktiv cancer

Säkerhet och effekt för apixaban som behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) hos patienter med aktiv cancer har inte fastställts.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

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

#### Äldre patienter

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

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

#### Kroppsvikt

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

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

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



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

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

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

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

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

A. - vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik, vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och vid profylax av recidiverande DVT och LE bör apixaban användas med försiktighet,

B. - vid behandling av DVT och behandling av LE bör apixaban inte användas eftersom effekten kan försämrans.

### Höftfrakturkirurgi

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

### Laboratorievärden

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

### Information om hjälpämnen

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

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

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

### Hämmare av CYP3A4 och P-gp

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

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

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

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

#### Inducerare av CYP3A4 och P-gp

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Övriga samtidiga behandlingar

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

### Effekt av apixaban på andra läkemedel

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

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

#### *Digoxin*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

### Aktivt kol

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

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

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av apixaban i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Apixaban rekommenderas inte under graviditet.

### Amning

Det är okänt om apixaban eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data från djur har visat att apixaban utsöndras i mjölk. Hos råttor fann man en hög mjölk/plasma-kvot hos moderdjuret ( $C_{\max}$  cirka 8, AUC cirka 30), möjligen beroende på aktiv transport över till mjölken. Risker för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller sätta ut/avstå från behandling med apixaban.

### Fertilitet

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

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

### Biverkningstabell

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

Tabell 2

<b>Organsystemklass</b>	<b>Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)</b>	<b>Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			
Anemi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Immunsystemet</i>			
Överkänslighet, allergiskt ödem och anafylaxi	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Hjärnblödning <sup>†</sup>	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Sällsynta

<b>Organsystemklass</b>	<b>Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)</b>	<b>Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)</b>
<i>Ögon</i>			
Ögonblödning (inkl. konjunktival blödning)	Sällsynta	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>			
Blödning, hematom	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypotoni (inkl. hypotoni under ingreppet)	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Intraabdominal blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			
Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning från andningsvägar	Ingen känd frekvens	Sällsynta	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>			
Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemorroidal blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning i munnen	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga
Blod i avföringen	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Rektal blödning, gingival blödning	Sällsynta	Vanliga	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Ingen känd frekvens	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>			
Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt bilirubin i blodet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
Hudutslag	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga
Alopeci	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			
Muskelblödning	Sällsynta	Sällsynta	Mindre vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>			
Hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			
Onormal vaginal blödning, urogenital blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga

<b>Organsystemklass</b>	<b>Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)</b>	<b>Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)</b>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			
Blödning vid appliceringsstället	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Undersökningar</i>			
Ockult tarmblödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer</i>			
Kontusion	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Blödning efter ingreppet (inkl. hematom, sårblödning, hematom på platsen för kärlpunktion och blödning på kateterställe), sårsekretion, blödning på incisionsstället (inkl. hematom på incisionsstället), operativ blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Traumatisk blödning	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

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

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

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

kol administrerades 2 och 6 timmar efter apixaban. Därmed kan administrering av aktivt kol vara användbart vid hantering av överdosering eller intag av misstag.

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamiska effekter

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

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

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

systemisk embolism, visar resultaten en mindre än 1,7-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter som använder apixaban för behandling av DVT och LE eller som profylax för recidiverande DVT och LE, visar resultaten en mindre än 2,2-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer.

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

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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



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

Tabell 4: Effektnytt från pivotala fas III-studier

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

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

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

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

\* Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier

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

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

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

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

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

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

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

ARISTOTLE-studien

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

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

Tabell 6: Effektergebnat hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

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

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

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

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

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

	<b>Apixaban</b> N = 9 088 n (%/år)	<b>Warfarin</b> N = 9 052 n (%/år)	<b>Riskratio</b> (95% CI)	<b>p-värde</b>
<b>Blödning</b>				
Större*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60-0,80)	<0,0001
Dödlig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Större + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61-0,75)	<0,0001
Alla	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68-0,75)	<0,0001
<b>Övriga effektmått</b>				
Dödsfall av alla orsaker	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80-1,00)	0,0465
Hjärtinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66-1,17)	

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

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

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

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

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

#### AVERROES-studien

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

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

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

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

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

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

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

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

† Sekundärt effektmått

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

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

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

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

† Kliniskt relevant icke större

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

AUGUSTUS, en öppen, randomiserad, kontrollerad studie utformad med två faktorer med vardera tvåvariabler, inkluderade 4 614 NVAF-patienter med AKS (43 %) och/eller som genomgick PCI (56%). Samtliga patienter fick standardbehandling med P2Y12-hämmare (klopidogrel 90,3 %) förskrivet enligt lokala behandlingsriktlinjer.

Patienterna randomiserades upp till 14 dagar efter AKS och/eller PCI till apixaban 5 mg två gånger dagligen (2,5 mg två gånger dagligen för patienter som uppfyller två eller fler av kriterierna för dosreduktion; 10 % fick den lägre dosen) eller VKA och antingen ASA (81 mg en gång dagligen) eller placebo. Medelåldern var 69,9 år, 94 % av patienterna som randomiserades hade en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-poäng > 2, och 47 % hade en HAS-BLED-poäng > 3. För patienter som randomiserades till VKA var fördelningen av mediantiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 56 %, där 32 % av tiden var under TTR och 12 % över TTR.

Det primära syftet med AUGUSTUS var att utvärdera säkerheten, med ett primärt säkerhetsmått för större blödning enligt ISTH eller CRNM. I jämförelsen mellan apixaban och VKA var förekomsten av det primära säkerhetsmålet för större blödning eller CRNM vid 6 månader 241 (10,5 %), och 332 (14,7 %) patienter i apixabanarmen respektive VKA-armen (HR=0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82; dubbelsidigt p<0,0001 för non inferiority och p<0,0001 för superiority). För VKA visade ytterligare

analyser på subgrupper baserat på TTR att den lägsta kvartilen av TTR associerades med högst blödningsfrekvens. Blödningsfrekvensen var liknande mellan den för apixaban och den högsta kvartilen av TTR.

I jämförelsen mellan ASA och placebo var förekomsten av det primära säkerhetsmålet för större blödning eller kliniskt relevant icke större blödning vid 6 månader 367 (16,1 %), och 204 (9,0 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen (HR=1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23; dubbelsidigt  $p < 0,0001$  för non inferiority och  $p < 0,0001$  för superiority).

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

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

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

#### Patienter som genomgår konvertering

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

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

Större blödning och kliniskt relevant icke större blödning (CRNM) förekom hos 3 (0,41 %) respektive 11 (1,50 %) patienter i apixabangruppen jämfört med 6 (0,83 %) och 13 (1,80 %) patienter i heparin och/eller VKA-gruppen.

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

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

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

### AMPLIFY-studien

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

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

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

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

Tabell 10: Effektnresultat i AMPLIFY-studien

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

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

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

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

Tabell 11: Blödningsresultat i AMPLIFY-studien

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

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

#### AMPLIFY-EXT-studien

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

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

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

Tabell 12: Effektnyttresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b> (N=829)	<b>Relativ risk (95 % CI)</b>	
	<b>2,5 mg</b> (N=840)	<b>5,0 mg</b> (N=813)		<b>Apix 2,5 mg</b> <b>vs placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg</b> <b>vs placebo</b>
	n (%)				
Recidiv av VTE eller dödsfall av alla orsaker	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Dödsfall av alla orsaker	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidiv av VTE eller VTE-relaterad död	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidiv av VTE eller	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)

	<b>Apixaban</b>		<b>Placebo</b>	<b>Relativ risk (95 % CI)</b>	
	<b>2,5 mg (N=840)</b>	<b>5,0 mg (N=813)</b>		<b>Apix 2,5 mg vs placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs placebo</b>
hjärt-kärl- relaterad död					
Icke-fatal DVT <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Icke-fatal LE <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09-0,80)
VTE-relaterad död	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> p-värde <0.0001

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

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

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

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

Tabell 13: Blödningsresultat i AMPLIFY-EXT-studien

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

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

#### Pediatrik population

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



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

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

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation och eliminering

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

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

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

### Nedsatt njurfunktion

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

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre

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

### Kön

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

### Etniskt ursprung

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

### Kroppsvikt

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

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktos

Cellulosa, mikrokristallin

Kroskarmellosnatrium

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

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

#### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

#### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisters av PVC/PVdC-aluminium:

10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 och 200 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblisters av PVC/PVdC-aluminium:

10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 och 168 x 1 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande skruvlock av polypropen:

60, 100, 168, 180, 200 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

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

EU/1/20/1458/001  
EU/1/20/1458/003  
EU/1/20/1458/004  
EU/1/20/1458/006  
EU/1/20/1458/008  
EU/1/20/1458/010  
EU/1/20/1458/012

EU/1/20/1458/014  
EU/1/20/1458/041  
EU/1/20/1458/043

EU/1/20/1458/002  
EU/1/20/1458/005  
EU/1/20/1458/007  
EU/1/20/1458/009  
EU/1/20/1458/011  
EU/1/20/1458/013  
EU/1/20/1458/042

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

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

Datum för det första godkännandet:

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Apixaban Accord 5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 103,95 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Rosa, oval, binkonvex filmdragerad tablett, cirka 9,8 mm lång och 5,2 mm bred, präglad med "IU2" på ena sidan och slät på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)  
Den rekommenderade dosen av apixaban är 5 mg oralt två gånger dagligen.

#### *Dosreduktion*

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

Långtidsbehandling rekommenderas.

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

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

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

Tabell 1:

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

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

#### Missad dos

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

#### Övergång

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

#### *Övergång från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Apixaban Accord*

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

#### *Övergång från Apixaban Accord till VKA-behandling*

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

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas följande:

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

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

- - vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet.
- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör den lägre apixabandoseringsen på 2,5 mg två gånger dagligen ges.

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

#### Kroppsvikt

Behandling av VTE - Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2)

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

#### Kön

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

#### Äldre personer

Behandling av VTE - Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2)

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

#### Patienter som genomgår kateterablation (NVAF)

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

#### Patienter som genomgår konvertering

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

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

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

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

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

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

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Apixaban Accord för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

#### Oral användning

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

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Apixaban Accord-tabletterna krossas och lösas upp i vatten, eller i 5 % glukoslösning (G5W), eller i äppeljuice, eller blandas med äppelmos, och omedelbart administreras oralt (se avsnitt 5.2). Alternativt kan Apixaban Accord-tabletterna krossas och lösas upp i 60 ml vatten eller G5W och omedelbart ges genom nasogastrisk sond (se avsnitt 5.2). Krossade Apixaban Accord tabletter är stabila i vatten, GUF5W, äppeljuice och äppelmos i upp till 4 timmar.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Blödningsrisk

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

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

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

#### Interaktioner med andra läkemedel som påverkar hemostas



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Patienter med hjärklaffprotes

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

#### Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

#### Kirurgi och invasiva ingrepp

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

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

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

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

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

#### Tillfälligt behandlingsavbrott

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

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

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

#### Patienter med aktiv cancer

Säkerhet och effekt för apixaban som behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) hos patienter med aktiv cancer har inte fastställts.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

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

#### Äldre patienter

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

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

#### Kroppsvikt

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

### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- C. vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och vid profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) bör apixaban användas med försiktighet,

- D. vid behandling av DVT och behandling av LE bör apixaban inte användas eftersom effekten kan försämrats.

### Laboratorievärden

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

### Information om hjälpämnen

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

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

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

### Hämmare av CYP3A4 och P-gp

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

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

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

#### Inducerare av CYP3A4 och P-gp

Samtidig administrering av apixaban och rifampicin, en stark inducerare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en minskning på cirka 54 % respektive 42 % för genomsnittlig AUC och  $C_{max}$  för apixaban. Samtidig användning av apixaban och andra starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. fenytoin, karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av apixaban. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med dessa läkemedel. Däremot ska apixaban användas med försiktighet som profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och som profylax av recidiverande DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp. Apixaban rekommenderas inte för behandling av DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp eftersom effekten kan försämrats (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Övriga samtidiga behandlingar

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

#### Effekt av apixaban på andra läkemedel

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

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

#### *Digoxin*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

#### Aktivt kol

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

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

#### Graviditet

Det finns inga data från användningen av apixaban i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Apixaban rekommenderas inte under graviditet.

#### Amning

Det är okänt om apixaban eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data från djur har visat att apixaban utsöndras i mjölk. Hos råttor fann man en hög mjölk/plasma-kvot hos moderdjuret ( $C_{max}$  cirka 8, AUC cirka 30), möjligen beroende på aktiv transport över till mjölken. Risker för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller sätta ut/avstå från behandling med apixaban.

## Fertilitet

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

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

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för apixaban har studerats i 4 kliniska fas III-studier på mer än 15 000 patienter: mer än 11 000 patienter i NVAF-studier och mer än 4 000 patienter i studier av VTE-behandling (VTE), under en total genomsnittlig exponering på 1,7 år respektive 221 dagar (se avsnitt 5.1).

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

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

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

### Biverkningstabell

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

Tabell 2

<b>Organsystemklass</b>	<b>Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Anemi	Vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Immunsystemet</i>		
Överkänslighet, allergiskt ödem och anafylaxi	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Hjärnblödning <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Ögon</i>		
Ögonblödning (inkl. konjunktival blödning)	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>		

<b>Organsystemklass</b>	<b>Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)</b>
Blödning, hematom	Vanliga	Vanliga
Hypotoni (inkl. hypotoni under ingreppet)	Vanliga	Mindre vanliga
Intraabdominal blödning	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Näsblödning	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning från andningsvägar	Sällsynta	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>		
Illamående	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga
Hemorroidal blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning i munnen	Mindre vanliga	Vanliga
Blod i avföringen	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Rektal blödning, gingival blödning	Vanliga	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>		
Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt bilirubin i blodet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga	Vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Hudutslag	Mindre vanliga	Vanliga
Alopeci	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		
Muskelblödning	Sällsynta	Mindre vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>		
Hematuri	Vanliga	Vanliga
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
Onormal vaginal blödning, urogenital blödning	Mindre vanliga	Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Blödning vid appliceringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Undersökningar</i>		
Ockult tarmlödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer</i>		
Kontusion	Vanliga	Vanliga
Blödning efter ingreppet (inkl. hematom, sårblödning, hematom på platsen för kärlpunktion och blödning på kateterställe), sårsekretion, blödning på incisionsstället (inkl. hematom på incisionsstället), operativ blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Traumatisk blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

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

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

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism



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

#### Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

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

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

## Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

### ARISTOTLE-studien

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

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet jämfört med warfarin, med avseende på det primära effektmåttet profylax av stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism (se tabell 4).

Tabell 4: Effektergebnat hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

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

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

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

De viktigaste sekundära effektmåten, större blödning och dödsfall av alla orsaker, testades i en förspecificerad hierarkisk teststrategi för att kontrollera studiens övergripande typ 1-fel. Statistiskt signifikant överlägsenhet uppnåddes även för de båda sekundära effektmåten, omfattande blödning och dödsfall av alla orsaker (se tabell 5). Genom förbättrad monitorering av INR, avtar de observerade fördelarna med apixaban jämfört med warfarin, med avseende på dödsfall av alla orsaker.

Tabell 5: Sekundära effektmått hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

	<b>Apixaban</b> N = 9 088 n (%/år)	<b>Warfarin</b> N = 9 052 n (%/år)	<b>Riskratio</b> (95% CI)	<b>p-värde</b>
<b>Blödning</b>				
Större*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60-0,80)	<0,0001
Dödlig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Större + CRNM <sup>†</sup>	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61-0,75)	< 0,0001
Alla	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68-0,75)	<0,0001
<b>Övriga effektmått</b>				
Dödsfall av alla orsaker	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80-1,00)	0,0465
Hjärtinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66-1,17)	

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

<sup>†</sup> Kliniskt relevant icke större blödning

Den totala andelen biverkningsrelaterade behandlingsavbrott i ARISTOTLE-studien var 1,8 % för apixaban och 2,6 % för warfarin.

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

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

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

#### AVERROES-studien

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

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

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

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

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet i det primära effektmåttet profylax av stroke (hemorragisk, ischemisk eller ospecificerad) eller systemisk embolism (se tabell 6) jämfört med ASA.

Tabell 6: Huvudsakliga effektresultat hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

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

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

† Sekundärt effektmått

Det var ingen signifikant skillnad i incidens av större blödningar mellan apixaban och ASA (se tabell 7).

Tabell 7: Inträffade blödningar hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

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

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

† Kliniskt relevant icke större

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

AUGUSTUS, en öppen, randomiserad, kontrollerad studie utformad med två faktorer med vardera tvåvariabler, inkluderade 4 614 NVAF-patienter med AKS (43 %) och/eller som genomgick PCI (56%). Samtliga patienter fick standardbehandling med P2Y12-hämmare (klopidogrel 90,3 %) förskrivet enligt lokala behandlingsriktlinjer.

Patienterna randomiserades upp till 14 dagar efter AKS och/eller PCI till apixaban 5 mg två gånger dagligen (2,5 mg två gånger dagligen för patienter som uppfyller två eller fler av kriterierna för dosreduktion; 10 % fick den lägre dosen) eller VKA och antingen ASA (81 mg en gång dagligen) eller placebo. Medelåldern var 69,9 år, 94 % av patienterna som randomiserades hade en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-poäng > 2, och 47 % hade en HAS-BLED-poäng > 3. För patienter som randomiserades till VKA var fördelningen av mediantiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 56 %, där 32 % av tiden varunder TTR och 12 % över TTR.

Det primära syftet med AUGUSTUS var att utvärdera säkerheten, med ett primärt säkerhetsmått för större blödning enligt ISTH eller CRNM. I jämförelsen mellan apixaban och VKA var förekomsten av

det primära säkerhetsmålet för större blödning eller CRNM vid 6 månader 241 (10,5 %), och 332 (14,7 %) patienter i apixabanarmen respektive VKA-armen (HR=0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82; dubbelsidigt  $p < 0,0001$  för non inferiority och  $p < 0,0001$  för superiority). För VKA visade ytterligare analyser på subgrupper baserat på TTR att den lägsta kvartilen av TTR associerades med högst blödningsfrekvens. Blödningsfrekvensen var liknande mellan den för apixaban och den högsta kvartilen av TTR.

I jämförelsen mellan ASA och placebo var förekomsten av det primära säkerhetsmålet för större blödning eller kliniskt relevant icke större blödning vid 6 månader 367 (16,1 %), och 204 (9,0 %) patienter i ASA-armen respektive placeboarmen (HR=1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23; dubbelsidigt  $p < 0,0001$  för non inferiority och  $p < 0,0001$  för superiority).

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

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

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

#### Patienter som genomgår konvertering

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

Det förekom ingen stroke (0 %) i apixabangruppen (n= 753) och 6 (0,80 %) stroke i heparin och/eller VKA gruppen (n= 747; RR 0.00, 95 % CI 0.00, 0.64). Död av alla orsaker inträffade hos 2 patienter (0,27 %) i apixabangruppen och hos 1 patient (0,13 %) i heparin och/eller VKA-gruppen. Inga händelser av systemisk embolism rapporterades.

Större blödning och kliniskt relevant icke större blödning (CRNM) förekom hos 3 (0,41 %) respektive 11 (1,50 %) patienter i apixabangruppen jämfört med 6 (0,83 %) och 13 (1,80 %) patienter i heparin och/eller VKA-gruppen.

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

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

Det kliniska programmet (AMPLIFY: apixaban vs enoxaprin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban vs placebo) utformades för att demonstrera effekt och säkerhet för apixaban vid behandling av DVT och/eller LE (AMPLIFY), och förlängd behandling vid profylax av recidiv av DVT och/eller LE efter 6 till 12 månaders antikoagulationsbehandling för DVT och/eller LE (AMPLIFY-EXT). Båda

studierna var randomiserade, dubbelblinda, multinationella parallellgruppsprövningar på patienter med symtomatisk proximal DVT eller symtomatisk LE. Alla centrala effektmått på säkerhet och effekt bedömdes av en oberoende, blindad kommitté.

#### AMPLIFY-studien

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

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

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

Studien visade att apixaban inte var sämre än enoxaparin/warfarin vad avser det kombinerade primära effektmåttet av händelser oberoende bedömda som recidiverande symtomatisk VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller VTE-relaterad död (se tabell 8).

Tabell 8: Effektsresultat i AMPLIFY-studien

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

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

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

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning. I studien var apixaban statistiskt överlägset enoxaparin/warfarin vad avser det primära säkerhetsmåttet [relativ risk 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17; 0,55), P-värde <0,0001] (se tabell 9)

Tabell 9: Blödningsresultat i AMPLIFY-studien

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

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

#### AMPLIFY-EXT-studien

I AMPLIFY-EXT-studien randomiserades totalt 2 482 patienter till behandling med apixaban 2,5 mg två gånger dagligen peroralt, apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt eller placebo i 12 månader efter att ha slutfört 6 till 12 månaders initial antikoagulationsbehandling. Av dessa deltog 836 patienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien innan de rekryterades till AMPLIFY-EXT-studien. Genomsnittsåldern var 56,7 år och 91,7% av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.

I studien var båda doserna av apixaban statistiskt överlägsna placebo vad avser det primära effektmåttet symtomatiskt recidiv av VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller dödsfall av alla orsaker (se tabell 10).

Tabell 10: Effektsresultat i AMPLIFY-EXT-studien

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

<sup>‡</sup>p-värde < 0.0001

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

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

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

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning under behandlingsperioden. I studien fanns det ingen statistisk skillnad vad avser incidensen av större blödning mellan de båda apixabandoserna och placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i incidensen av större + CRNM, mindre och alla blödningar mellan gruppen som fick apixaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebogruppen (se tabell 11).



Tabell 11: Blödningsresultat i AMPLIFY-EXT-studien

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

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

#### Pediatrik population

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

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

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation och eliminering

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

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

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

### Nedsatt njurfunktion

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

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre

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

### Kön

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

### Etniskt ursprung

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

### Kroppsvikt

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

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktos

Cellulosa, mikrokristallin

Kroskarmellosnatrium

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliстер av PVC/PVdC-aluminium:

10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 och 200 filmdragerade tabletter.

Perforerande endosbliстер av PVC/PVdC-aluminium:

10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 och 168 x 1 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande skruvlock av polypropen:  
60, 100, 168, 180, 200 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

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

EU/1/20/1458/021  
EU/1/20/1458/023  
EU/1/20/1458/024  
EU/1/20/1458/026  
EU/1/20/1458/028  
EU/1/20/1458/030  
EU/1/20/1458/032  
EU/1/20/1458/034  
EU/1/20/1458/044  
EU/1/20/1458/046

EU/1/20/1458/022  
EU/1/20/1458/025  
EU/1/20/1458/027  
EU/1/20/1458/029  
EU/1/20/1458/031  
EU/1/20/1458/033  
EU/1/20/1458/045

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

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

Datum för det första godkännandet:

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet ska innehålla namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla läkare som förväntas förskriva apixaban förses med följande utbildningsmaterial:

- Produktresumé
- Förskrivarguide
- Patientkort

Följande huvudbudskap ska ingå i Förskrivarguiden:

- Information om patientgrupper med högre risk för blödning
- Rekommenderade doser samt rekommendationer om dosering för de olika indikationerna
- Rekommendationer om dosjustering för riskgrupper, inklusive patienter med nedsatt njur- och leverfunktion
- Råd vid övergång från eller till behandling med Apixaban Accord
- Råd vid kirurgi eller invasiva ingrepp och tillfälliga behandlingsavbrott
- Hantering av överdos och blödning
- Användning och tolkning av koagulationstester
- Alla patienter ska tillhandahållas ett Patientkort och få råd om:
  - Tecken och symtom på blödning och när sjukvård ska uppsökas
  - Vikten av följsamhet till behandlingen
  - Vikten av att alltid bära med sig Patientkortet
  - Vikten av att informera hälso- och sjukvårdspersonal att de behandlas med Apixaban Accord om de är i behov av kirurgi eller invasiva ingrepp.

Följande huvudbudskap ska ingå i Patientkortet:

- Tecken och symtom på blödning och när sjukvård ska uppsökas
- Vikten av följsamhet till behandlingen
- Vikten av att alltid bära med sig Patientkortet
- Vikten av att informera hälso- och sjukvårdspersonal att de behandlas med Apixaban Accord om de är i behov av kirurgi eller invasiva ingrepp.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG TILL BLISTER 2,5 mg

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apixaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter  
apixaban

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

10 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
20 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
112 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/001  
EU/1/20/1458/003  
EU/1/20/1458/004  
EU/1/20/1458/006  
EU/1/20/1458/008  
EU/1/20/1458/010  
EU/1/20/1458/012  
EU/1/20/1458/014  
EU/1/20/1458/041  
EU/1/20/1458/043

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER 2,5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter  
apixaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG TILL BLISTER 5 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 5 mg filmdragerade tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

10 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
20 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
112 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/021  
EU/1/20/1458/023  
EU/1/20/1458/024  
EU/1/20/1458/026  
EU/1/20/1458/028  
EU/1/20/1458/030  
EU/1/20/1458/032  
EU/1/20/1458/034  
EU/1/20/1458/044  
EU/1/20/1458/046

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER 5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter  
apixaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG TILL ENDOSBLISTER 2,5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

10 x 1 filmdragerade tabletter  
20 x 1 filmdragerade tabletter  
28 x 1 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerade tabletter  
60 x 1 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter  
168 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/002  
EU/1/20/1458/005  
EU/1/20/1458/007  
EU/1/20/1458/009  
EU/1/20/1458/011  
EU/1/20/1458/013  
EU/1/20/1458/042

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER 2,5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter  
apixaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG TILL ENDOSBLISTER 5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 5 mg filmdragerade tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

10 x 1 filmdragerade tabletter  
20 x 1 filmdragerade tabletter  
28 x 1 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerade tabletter  
60 x 1 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter  
168 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/022  
EU/1/20/1458/025  
EU/1/20/1458/027  
EU/1/20/1458/029  
EU/1/20/1458/031  
EU/1/20/1458/033  
EU/1/20/1458/045

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER 5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter  
apixaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG TILL BURK 2,5 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter  
1 000 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****ETIKETT TILL BURK 2,5 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter  
1 000 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG TILL BURK 5 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Apixaban Accord 5 mg filmdragerade tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter  
1 000 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****ETIKETT TILL BURK 5 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter  
apixaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter  
1 000 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



## PATIENTKORT

### Apixaban Accord (apixaban)

#### Patientkort

Bär med dig detta kort vid alla tillfällen

Visa detta kort på apoteket, hos tandläkaren och för all annan sjukvårdspersonal som behandlar dig.

**Jag behandlas med Apixaban Accord (apixaban) ett antikoagulantium för att förhindra blodproppar**

Vänligen fyll i detta avsnitt eller be din läkare fylla i

Namn:

Födelsedatum:

Indikation:

Dos: mg två gånger dagligen

Läkarens namn:

Läkarens telefonnummer:

#### Information till patienten

- Ta Apixaban Accord regelbundet enligt instruktionerna. Om du missar en dos, ta den så snart du kommer ihåg och fortsätt följa ditt doseringsschema.
- Sluta inte ta Apixaban Accord utan att rådfråga din läkare, eftersom du riskerar att få en stroke eller andra komplikationer.
- Apixaban Accord hjälper till att förtunna blodet. Emellertid kan detta öka risken för blödning.
- Tecken och symtom på blödning kan vara blåmärken eller blödning under huden, svartfärgad avföring, blod i urinen, näsblod, yrsel, trötthet, blekhet eller svaghet, plötslig svår huvudvärk, att man hostar blod eller kräks blod.
- Om blödningen inte slutar av sig själv, **sök medicinsk vård omedelbart**.
- Om du behöver opereras ska du tala om för läkaren att du använder Apixaban Accord.

#### Information till vårdpersonal

- Apixaban Accord (apixaban) är ett oralt antikoagulantium som verkar genom att direkt selektivt hämma faktor Xa.
- Apixaban Accord kan öka risken för blödning. Om en större blödning inträffar ska apixabanbehandlingen omedelbart avbrytas.
- Behandling med Apixaban Accord kräver inte rutinmässig koncentrationsmätning. Ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa test kan vara till hjälp under exceptionella omständigheter, t.e.x vid överdosering och akut kirurgi (protrombintid (PT), internationellt normaliserat ratio (INR) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) koaguleringsstest rekommenderas inte) – se Produktresumé.
- Ett läkemedel för reversering av anti-faktor Xa-aktiviteten finns tillgängligt.

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Apixaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter apixaban

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Apixaban Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Apixaban Accord
3. Hur du tar Apixaban Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Apixaban Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Apixaban Accord är och vad det används för**

Apixaban Accord innehåller den aktiva substansen apixaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia (blodförtunnande). Detta läkemedel bidrar till att förhindra att blodproppar bildas genom att blockera faktor Xa som är en viktig komponent vid levring av blodet.

Apixaban Accord används till vuxna:

- för att förhindra att blodproppar (djupa ventromboser, DVT) bildas efter höft- eller knäledsoperationer. Efter en höft- eller knäledsoperation kan du löpa ökad risk att få blodproppar i venerna i benen. Det kan ge svullnad i benen med eller utan smärta. Om en blodpropp förflyttar sig från benen till lungorna kan den täppa till blodflödet och orsaka andfåddhet med eller utan bröstsmärta. Detta tillstånd (lungemboli) kan vara livshotande och kräver omedelbar medicinsk vård.
- för att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare minst en riskfaktor. Blodproppar kan lossna och transporteras till hjärnan och där orsaka en stroke, eller till andra organ och förhindra normalt blodflöde till dessa organ (vilket även kallas för systemembolism). En stroke kan vara livshotande och kräver omedelbar kontakt med sjukvården.
- för att behandla blodproppar i benens vener (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli) och för att förebygga att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Apixaban Accord**

**Ta inte Apixaban Accord om:**

- **du är allergisk** mot apixaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du **blöder mycket**
- du har en **sjukdom i ett organ** i kroppen, som ökar risken för allvarlig blödning (såsom **pågående eller nyligen inträffat sår** i mage eller tarm, **nyligen inträffad blödning i hjärnan**)
- du har en **leversjukdom** som leder till ökad blödningsrisk (hepatisk koagulopati)

- du **tar mediciner för att förhindra blodproppar** (t.ex. warfarin, rivaroxaban, dabigatran eller heparin), förutom vid byte av blodförtunnande behandling, under tiden du har en ven- eller artärkateter och du får heparin för att hålla denna öppen eller om en slang förs in i blodkärlet (katererablation) för att behandla oregelbunden hjärtrytm (arytmi).

## Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du har något av följande:

- **ökad blödningsrisk**, som till exempel:
  - **blödningsrubbnings**, inklusive tillstånd som resulterar i minskad blodplättsaktivitet
  - **mycket högt blodtryck** som inte kontrolleras genom medicinering
  - du är 75 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre
- **allvarlig njursjukdom, eller om du går i dialys**
- **problem med levern eller tidigare problem med levern**  
Apixaban Accord ska användas med försiktighet till patienter med tecken på förändrad leverfunktion.
- **haft en slang (kateter) eller fått en injektion i ryggraden** (för anestesi eller smärtlindring). Din läkare kommer tala om för dig att ta Apixaban Accord 5 timmar eller senare efter att katetern har tagits bort.
- om du har en **konstgjord hjärtklaff**
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt
- om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort en blodpropp från dina lungor planeras.

Var särskilt försiktig med Apixaban Accord

- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). I detta fall ska du informera din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om du behöver genomgå operation eller annat ingrepp som kan orsaka blödning, kan din läkare be dig att tillfälligt sluta ta denna medicin ett kort tag. Om du är osäker på om ett ingrepp kan orsaka blödning, rådfråga din läkare.

## Barn och ungdomar

Apixaban Accord rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Apixaban Accord

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

En del läkemedel kan förstärka effekten av Apixaban Accord och en del kan försvaga den. Din läkare avgör om du ska behandlas med Apixaban Accord när du tar sådana läkemedel och hur noggrant du behöver övervakas.

Följande läkemedel kan förstärka effekten av Apixaban Accord och öka risken för oönskade blödningar:

- vissa **läkemedel mot svampinfektioner** (t.ex. ketokonazol)
- vissa **antivirala läkemedel mot hiv/AIDS** (t.ex. ritonavir)
- andra **läkemedel som minskar blodets förmåga att levra sig** (t.ex. enoxaparin)
- **antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel** (t.ex. acetylsalicylsyra och naproxen).  
Särskilt om du är äldre än 75 år och tar acetylsalicylsyra, eftersom du då kan ha en förhöjd risk för blödning.

- **läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem** (t.ex. diltiazem)
- **antidepressiva läkemedel**, så kallade **selektiva serotoninåterupptagshämmare** eller **serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare**.

Följande mediciner kan minska förmågan hos Apixaban Accord att förebygga blodproppsbildning:

- **läkemedel mot epilepsi eller kramper** (t.ex. fenytoin)
- **johannesört** (ett växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet)
- **läkemedel mot tuberkulos och andra infektioner** (t.ex. rifampicin).

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Apixaban Accords effekter på graviditeten och det ofödda barnet är inte kända. Du ska inte ta Apixaban Accord om du är gravid. **Kontakta omedelbart din läkare** om du blir gravid när du behandlas med Apixaban Accord.

Det är inte känt om Apixaban Accord passerar över i bröstmjolk. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du ammar. De kommer att rekommendera dig att antingen sluta med amningen eller att sluta/inte börja med Apixaban Accord.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Apixaban Accord innehåller laktos (en sockerart) och natrium.**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Apixaban Accord**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Dosering**

Svälj ned tablettens med ett glas vatten. Apixaban Accord kan tas med eller utan mat. Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag för att få bästa effekt av behandlingen.

Om du har svårt att svälja tablettens hel, ska du tala med din läkare om andra sätt att ta Apixaban Accord. Tablettens kan krossas och blandas med vatten, eller 5 % glukoslösning, eller äppeljuice eller äppelmos, omedelbart innan du tar den.

### **Instruktioner för krossning:**

- Krossa tablettens i en mortel eller använd den konvexa sidan på en sked och krossa tablettens på en tallrik.
- Överför allt pulver försiktigt till en lämplig behållare och blanda sedan pulvret med lite (t.ex. 30 ml (2 msk)) vatten eller någon av de andra vätskorna som nämns ovan för att tillreda en blandning.
- Svälj blandningen.

- Skölj morteln (eller skeden och tallriken) du använde för att krossa tablettens samt behållaren med lite vatten eller någon av de andra vätskorna (t.ex. 30 ml), och svälj sköljvätskan.

Vid behov kan din läkare också ge dig den krossade Apixaban Accord-tabletten blandad i 60 ml vatten eller 5 % glukoslösning, genom en slang via näsan till magen.

### **Ta Apixaban Accord enligt rekommendation för följande:**

För att förhindra att blodproppar bildas efter höft- eller knäledsoperationer.

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord 2,5 mg två gånger dagligen.

Till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Du ska ta den första tablettens inom 12 till 24 timmar efter operationen.

Om du har genomgått en större **höftoperation** tar du vanligen tablettens i 32 till 38 dagar.

Om du har genomgått en större **knäoperation** tar du vanligen tablettens i 10 till 14 dagar.

För att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm och ytterligare minst en riskfaktor.

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord **5 mg** två gånger dagligen.

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord **2,5 mg** två gånger dagligen om:

- du har **allvarligt nedsatt njurfunktion**
- **om två eller flera av följande stämmer in på dig:**
  - dina blodtestresultat tyder på dålig njurfunktion (serumkreatininvärdet är 1,5 mg/dl (133 µmol/l) eller högre)
  - du är 80 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre.

Den rekommenderade dosen är en tablett två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen. Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

För att behandla blodproppar i benens vener och blodproppar i lungorna

Den rekommenderade dosen är **två tabletter** Apixaban Accord **5 mg** två gånger dagligen under de första 7 dagarna, till exempel två på morgonen och två på kvällen.

Efter 7 dagar är den rekommenderade dosen **en tablett** Apixaban Accord **5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

För att förebygga att blodproppar återkommer efter genomgången 6-månadersbehandling

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord **2,5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

### **Din läkare kan byta ut din behandling med blodförtunnande enligt följande:**

- *Byte från Apixaban Accord till annan blodförtunnande medicin*

Sluta ta Apixaban Accord. Påbörja behandlingen med annan blodförtunnande medicin (exempelvis heparin) vid tidpunkten då du skulle ha tagit nästa tablett.

- *Byte från annan blodförtunnande medicin till Apixaban Accord*

Sluta ta annan blodförtunnande medicin. Påbörja behandlingen med Apixaban Accord vid tidpunkten då du skulle ha fått nästa dos blodförtunnande, fortsatt sedan enligt instruktion.

- *Byte från behandling med blodförtunnande som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin) till Apixaban Accord*

Sluta ta medicinen som innehåller vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska börja ta Apixaban Accord.

*- Byte från Apixaban Accord till blodförtunnande behandling som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin)*

Om din läkare informerar dig att du ska börja ta medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist, ska du fortsätta ta Apixaban Accord i minst 2 dagar efter din första dos av medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska sluta ta Apixaban Accord.

### **Patienter som genomgår konvertering**

Om din oregelbundna hjärtrytm behöver återställas till normal rytm genom en procedur som kallas konvertering, ska du ta Apixaban Accord vid de tidpunkter som din läkare talat om för dig för att förhindra blodproppar i hjärnans blodkärl och i andra blodkärl i din kropp.

### **Om du har tagit för stor mängd av Apixaban Accord**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du har tagit mer Apixaban Accord än den förskrivna dosen. Ta läkemedelsförpackningen med dig, även om tablettorna är slut.

Om du tar mer Apixaban Accord än rekommenderat kan du ha en ökad blödningsrisk. Om en blödning uppstår kan det krävas operation, blodtransfusioner eller annan behandling som kan reversera anti-faktor Xa-aktiviteten.

### **Om du har glömt att ta Apixaban Accord**

- Ta dosen så snart du kommer ihåg det och:
  - ta nästa dos Apixaban Accord vid vanlig tid
  - fortsätt sedan som vanligt.

**Om du inte vet vad du ska göra eller om du har missat mer än en dos** ska du fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Om du slutar att ta Apixaban Accord**

Sluta inte ta Apixaban Accord utan att först tala med din läkare. Risken för blodproppar kan öka om du slutar med behandlingen för tidigt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Apixaban Accord kan ges vid tre olika medicinska tillstånd. De kända biverkningarna, och i vilka frekvenser de förekommer, vid dessa medicinska tillstånd kan variera och listas separat nedan. Vid dessa tillstånd, är den allmänt vanligast förekommande biverkan av Apixaban Accord, blödning, vilket kan vara livshotande och kräva omedelbar kontakt med sjukvården.

Följande biverkningar är kända vid behandling med Apixaban Accord för att förhindra bildandet av blodproppar efter knä- eller höftledsoperationer.

### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Blodbrist, som kan ge trötthet eller blekhet.
- Blödning, bland annat:

- blåmärken och svullnad
- Illamående.

### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Minskat antal blodplättar i blodet (kan påverka blodets levringsförmåga)
- Blödning:
  - som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
  - i mage, tarm eller ljust/rött blod i avföringen
  - blod i urinen
  - från näsan
  - från slidan
- Lågt blodtryck som kan ge svimningskänsla eller hjärtklappning
- Blodprover kan visa:
  - onormal leverfunktion
  - förhöjda värden av vissa leverenzymmer
  - ökat bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan ge gulfärgning av hud och ögon
- Klåda.

### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.
- Blödning:
  - i en muskel
  - i ögonen
  - från tandköttet, samt blod i saliven vid upphostning
  - från ändtarmen
- Hårfall.

### **Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

- Blödning:
  - i hjärnan eller i ryggraden,
  - i lungorna eller halsen
  - i munnen
  - i mage eller utrymmet bakom bukhålan
  - från en hemorroid
  - blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
- Hudutslag.

Följande biverkningar är kända vid behandling med Apixaban Accord för att förhindra bildandet av blodproppar i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm och ytterligare minst en riskfaktor.

### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Blödning, bland annat:
  - i ögonen
  - i mage eller tarm
  - från ändtarmen
  - blod i urinen
  - från näsan
  - från tandköttet
  - blåmärken och svullnad



- Blodbrist, som kan ge trötthet eller blekhet
- Lågt blodtryck som kan ge svimningskänsla eller hjärtklappning
- Illamående
- Blodprover kan visa:
  - förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT).

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Blödning:
  - i hjärnan eller i ryggraden
  - i munnen eller blod i saliven vid upphostning
  - i mage eller från slidan
  - ljust/rött blod i avföringen
  - blödning som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
  - från en hemorroid
  - blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
- Minskat antal blodplättar i blodet (kan påverka blodets levringsförmåga)
- Blodprover kan visa:
  - onormal leverfunktion
  - förhöjda värden av vissa leverenzymmer
  - ökat bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan ge gulfärgning av hud och ögon
- Hudutslag
- Klåda
- Håravfall
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Blödning:
  - i lungorna eller halsen
  - i utrymmet bakom bukhålan
  - i en muskel.

Följande biverkningar är kända vid behandling med Apixaban Accord för att behandla eller förebygga återkomst av blodproppar i benens vener och blodproppar i blodkärlen i lungorna.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Blödning, bland annat:
  - från näsan
  - från tandköttet
  - blod i urinen
  - blåmärken och svullnad
  - i magen, tarmarna, från ändtarmen
  - i munnen
  - från slidan
- Blodbrist, som kan ge trötthet eller blekhet
- Minskat antal blodplättar i blodet (kan påverka blodets levringsförmåga)
- Illamående
- Hudutslag
- Blodprover kan visa:
  - förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT) eller alaninaminotransferas (ALAT).

### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Lågt blodtryck som kan ge svimningskänsla eller hjärtklappning
- Blödning:
  - i ögonen
  - i munnen eller blod i saliven vid upphostning
  - ljust/rött blod i avföringen
  - blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
  - blödning som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
  - från en hemorroid
  - i en muskel
- Klåda
- Håravfall
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.
- Blodprover kan visa:
  - onormal leverfunktion
  - förhöjda värden av vissa leverenzymmer
  - ökat bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan ge gulfärgning av hud och ögon.

### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Blödning:
  - i hjärnan eller i ryggraden
  - i lungorna.

### **Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

- Blödning:
  - i mage eller utrymmet bakom bukhålan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Apixaban Accord ska förvaras**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är apixaban. Varje tablett innehåller 2,5 mg apixaban.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: **laktos (se avsnitt 2)**, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.
  - Filmdragering: **laktosmonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellos, titandioxid (E171), triacetin, gul järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är gula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med "IU1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Blister (av PVC/PVdC-aluminium):

10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 och 200 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblister (av PVC/PVdC-aluminium):

10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 och 168 x 1 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande skruvlock:

60, 100, 168, 180, 200 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Patientkort: anvisningar om hantering

I förpackningen med Apixaban Accord finns ett patientkort tillsammans med bipacksedeln alternativt kan din läkare ge dig ett liknande kort.

Detta patientinformationskort kan vara till hjälp för dig och upplyser andra läkare om att du tar Apixaban Accord. **Du ska alltid ha med dig detta kort.**

1. Ta kortet
2. Riv loss delen med ditt språk (detta underlättas av de perforerade kanterna)
3. Fyll i följande uppgifter eller be läkaren att göra det:
  - Namn:
  - Födelsedatum:
  - Indikation:
  - Dos: .....mg två gånger dagligen
  - Läkarens namn:
  - Läkarens telefonnummer:
4. Vik ihop kortet och ha det alltid med dig.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

#### Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**Tillverkare**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Apixaban Accord 5 mg filmdragerade tabletter apixaban

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Apixaban Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Apixaban Accord
3. Hur du tar Apixaban Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Apixaban Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Apixaban Accord är och vad det används för**

Apixaban Accord innehåller den aktiva substansen apixaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia (blodförtunnande). Detta läkemedel bidrar till att förhindra att blodproppar bildas genom att blockera faktor Xa som är en viktig komponent vid levring av blodet.

Apixaban Accord används till vuxna:

- för att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare minst en riskfaktor. Blodproppar kan lossna och transporteras till hjärnan och där orsaka en stroke, eller till andra organ och förhindra normalt blodflöde till dessa organ (vilket även kallas för systemembolism). En stroke kan vara livshotande och kräver omedelbar kontakt med sjukvården.
- för att behandla blodproppar i benens vener (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli) och för att förebygga att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Apixaban Accord**

**Ta inte Apixaban Accord om:**

- **du är allergisk** mot apixaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **du blöder mycket**
- du har en **sjukdom i ett organ** i kroppen, som ökar risken för allvarlig blödning (såsom **pågående eller nyligen inträffat sår** i mage eller tarm, **nyligen inträffad blödning i hjärnan**)
- du har en **leversjukdom** som leder till ökad blödningsrisk (hepatisk koagulopati)
- **du tar mediciner för att förhindra blodproppar** (t.ex. warfarin, rivaroxaban, dabigatran eller heparin), förutom vid byte av blodförtunnande behandling eller under tiden du har en ven- eller artärkateter och du får heparin för att hålla denna öppen eller om en slang förs in i blodkärlet (katererablation) för att behandla oregelbunden hjärtrytm (arytmi).

## Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du har något av följande:

- **ökad blödningsrisk**, som till exempel:
  - **blödningsrubbningar**, inklusive tillstånd som resulterar i minskad blodplättsaktivitet
  - **mycket högt blodtryck** som inte kontrolleras genom medicinering
  - du är 75 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre
- **allvarlig njursjukdom, eller om du går i dialys**
- **problem med levern eller tidigare problem med levern**  
Apixaban Accord ska användas med försiktighet till patienter med tecken på förändrad leverfunktion.
- om du har en **konstgjord hjärtklaff**
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt
- om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort en blodpropp från dina lungor planeras.

Om du behöver genomgå operation eller annat ingrepp som kan orsaka blödning, kan din läkare be dig att tillfälligt sluta ta denna medicin ett kort tag. Om du är osäker på om ett ingrepp kan orsaka blödning, rådfråga din läkare.

Var särskilt försiktig med Apixaban Accord

- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar) ska du informera din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

## Barn och ungdomar

Apixaban Accord rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Apixaban Accord

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

En del läkemedel kan förstärka effekten av Apixaban Accord och en del kan försvaga den. Din läkare avgör om du ska behandlas med Apixaban Accord när du tar sådana läkemedel och hur noggrant du behöver övervakas.

Följande läkemedel kan förstärka effekten av Apixaban Accord och öka risken för oönskade blödningar:

- vissa **läkemedel mot svampinfektioner** (t.ex. ketokonazol)
- vissa **antivirala läkemedel mot hiv/AIDS** (t.ex. ritonavir)
- andra **läkemedel som minskar blodets förmåga att levra sig** (t.ex. enoxaparin)
- **antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel** (t.ex. acetylsalicylsyra och naproxen).  
Särskilt om du är äldre än 75 år och tar acetylsalicylsyra, eftersom du då kan ha en förhöjd risk för blödning.
- **läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem** (t.ex. diltiazem)
- **antidepressiva läkemedel**, så kallade **selektiva serotoninåterupptagshämmare** eller **serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare**.

Följande mediciner kan minska förmågan hos Apixaban Accord att förebygga blodproppsbildning:

- **läkemedel mot epilepsi eller kramper** (t.ex. fenytoin)
- **johannesört** (ett växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet)

- **läkemedel mot tuberkulos och andra infektioner** (t.ex. rifampicin).

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Apixaban Accords effekter på graviditeten och det ofödda barnet är inte kända. Du ska inte ta Apixaban Accord om du är gravid. **Kontakta omedelbart din läkare** om du blir gravid när du behandlas med Apixaban Accord.

Det är inte känt om Apixaban Accord passerar över i bröstmjolk. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du ammar. De kommer att rekommendera dig att antingen sluta med amningen eller att sluta/inte börja med Apixaban Accord.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Apixaban Accord innehåller laktos (en sockerart) och natrium.**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Apixaban Accord**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Dosering**

Svälj ned tablettens med ett glas vatten. Apixaban Accord kan tas med eller utan mat. Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag för att få bästa effekt av behandlingen.

Om du har svårt att svälja tablettens hel, ska du tala med din läkare om andra sätt att ta Apixaban Accord. Tablettens kan krossas och blandas med vatten, eller 5 % glukoslösning, eller äppeljuice eller äppelmos, omedelbart innan du tar den.

### **Instruktioner för krossning:**

- Krossa tablettens i en mortel eller använd den konvexa sidan på en sked och krossa tablettens på en tallrik.
- Överför allt pulver försiktigt till en lämplig behållare och blanda sedan pulvret med lite (t.ex. 30 ml (2 msk)) vatten eller någon av de andra vätskorna som nämns ovan för att tillreda en blandning.
- Svälj blandningen.
- Skölj morteln (eller skeden och tallriken) du använde för att krossa tablettens samt behållaren med lite vatten eller någon av de andra vätskorna (t.ex. 30 ml), och svälj sköljvätskan.

Vid behov kan din läkare också ge dig den krossade Apixaban Accord-tablettens blandad i 60 ml vatten eller 5 % glukoslösning, genom en slang via näsan till magen.

### **Ta Apixaban Accord enligt rekommendation för följande:**

För att förhindra att en blodpropp bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm och minst en ytterligare riskfaktor.

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord **5 mg** två gånger dagligen.

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord **2,5 mg** två gånger dagligen om:

- du har **allvarligt nedsatt njurfunktion**
- **om två eller flera av följande stämmer in på dig:**
  - dina blodtestresultat tyder på dålig njurfunktion (serumkreatininvärdet är 1,5 mg/dl (133 µmol/l) eller högre)
  - du är 80 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre.

Den rekommenderade dosen är en tablett två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

För att behandla blodproppar i benens vener och blodproppar i lungorna

Den rekommenderade dosen är **två tabletter** Apixaban Accord **5 mg** två gånger dagligen under de första 7 dagarna, till exempel två på morgonen och två på kvällen.

Efter 7 dagar är den rekommenderade dosen **en tablett** Apixaban Accord **5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

För att förebygga att blodproppar återkommer efter genomgången 6-månadersbehandling

Den rekommenderade dosen är en tablett Apixaban Accord **2,5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

**Din läkare kan byta ut din behandling med blodförtunnande enligt följande:**

- *Byte från Apixaban Accord till annan blodförtunnande medicin*

Sluta ta Apixaban Accord. Påbörja behandlingen med annan blodförtunnande medicin (exempelvis heparin) vid tidpunkten då du skulle ha tagit nästa tablett.

- *Byte från annan blodförtunnande medicin till Apixaban Accord*

Sluta ta annan blodförtunnande medicin. Påbörja behandlingen med Apixaban Accord vid tidpunkten då du skulle ha fått nästa dos blodförtunnande, fortsatt sedan enligt instruktion.

- *Byte från behandling med blodförtunnande som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin) till Apixaban Accord*

Sluta ta medicinen som innehåller vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska börja ta Apixaban Accord.

- *Byte från Apixaban Accord till blodförtunnande behandling som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin)*

Om din läkare informerar dig att du ska börja ta medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist, ska du fortsätta ta Apixaban Accord i minst 2 dagar efter din första dos av medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska sluta ta Apixaban Accord.

**Patienter som genomgår konvertering**



Om din oregelbundna hjärtrytm behöver återställas till normal rytm genom en procedur som kallas konvertering, ska du ta Apixaban Accord vid de tidpunkter som din läkare talat om för dig för att förhindra blodproppar i hjärnans blodkärl och i andra blodkärl i din kropp.

### **Om du har tagit för stor mängd av Apixaban Accord**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du har tagit mer Apixaban Accord än den förskrivna dosen. Ta läkemedelsförpackningen med dig, även om tablettorna är slut.

Om du tar mer Apixaban Accord än rekommenderat kan du ha en ökad blödningsrisk. Om en blödning uppstår kan det krävas operation, blodtransfusioner eller annan behandling som kan reversera anti-faktor Xa-aktiviteten.

### **Om du har glömt att ta Apixaban Accord**

- Ta dosen så snart du kommer ihåg det och:
  - ta nästa dos Apixaban Accord vid vanlig tid
  - fortsätt sedan som vanligt.

**Om du inte vet vad du ska göra eller om du har missat mer än en dos** ska du fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Om du slutar att ta Apixaban Accord**

Sluta inte ta Apixaban Accord utan att först tala med din läkare. Risken för blodproppar kan öka om du slutar med behandlingen för tidigt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Den allmänt vanligast förekommande biverkan av Apixaban Accord är blödning, vilken kan vara livshotande och kräva omedelbar kontakt med sjukvården.

Följande biverkningar är kända vid behandling med Apixaban Accord för att förhindra att en blodpropp bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm och minst en ytterligare riskfaktor.

### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Blödning, bland annat:
  - i ögonen
  - i mage eller tarm
  - från ändtarmen
  - blod i urinen
  - från näsan
  - från tandköttet
  - blåmärken och svullnad
- Blodbrist, som kan ge trötthet eller blekhet
- Lågt blodtryck som kan ge svimningskänsla eller hjärtklappning
- Illamående (sjukdomskänsla)
- Blodprover kan visa:
  - förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT).

### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Blödning:
  - i hjärnan eller i ryggraden
  - i munnen eller blod i saliven vid upphostning
  - i mage eller från slidan
  - ljus/rött blod i avföringen
  - blödning som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
  - från en hemorroid
  - blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
- Minskat antal blodplättar i blodet (kan påverka blodets levringsförmåga)
- Blodprover kan visa:
  - onormal leverfunktion
  - förhöjda värden av vissa leverenzymmer
  - ökat bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan ge guldfärgning av hud och ögon.
- Hudutslag
- Klåda
- Håravfall
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Blödning:
  - i lungorna eller halsen
  - i utrymmet bakom bukhålan
  - i en muskel.

Följande biverkningar är kända vid behandling med Apixaban Accord för att behandla eller förebygga återkomst av blodproppar i benens vener och blodproppar i blodkärlen i lungorna.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Blödning, bland annat:
  - från näsan
  - blödning från tandköttet
  - blod i urinen
  - blåmärken och svullnad
  - i magen, tarmarna, från ändtarmen
  - i munnen
  - från slidan
- Blodbrist, som kan ge trötthet eller blekhet
- Minskat antal blodplättar i blodet (kan påverka blodets levringsförmåga)
- Illamående
- Hudutslag
- Blodprover kan visa:
  - förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT) eller alaninaminotransferas (ALAT).

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Lågt blodtryck som kan ge svimningskänsla eller hjärtklappning
- Blödning:
  - i ögonen
  - i munnen eller blod i saliven vid upphostning
  - ljust/rött blod i avföringen
  - blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
  - blödning som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
  - från en hemorroid
  - i en muskel
- Klåda
- Hårfall
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.
- Blodprover kan visa:
  - onormal leverfunktion
  - förhöjda värden av vissa leverenzymmer
  - ökat bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan ge gulfärgning av hud och ögon.

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Blödning:
  - i hjärnan eller i ryggraden
  - i lungorna.

#### **Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

- Blödning:
  - i mage eller utrymmet bakom bukhålan.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Apixaban Accord ska förvaras**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

### **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är apixaban. Varje tablett innehåller 5 mg apixaban.

- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: **laktos (se avsnitt 2)**, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.
  - Filmdragering: **laktosmonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellos, titandioxid (E171), triacetin, röd järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

De filmdragerade tabletterna är rosa, ovala, binkonvexa filmdragerade tabletter präglade med "IU2" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Blister (av PVC/PVdC-aluminium):

10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 och 200 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblister (av PVC/PVdC-aluminium):

10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 och 168 x 1 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande skruvlock:

60, 100, 168, 180, 200 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Patientkort: anvisningar om hantering**

I förpackningen med Apixaban Accord finns ett patientkort tillsammans med bipacksedeln alternativt kan din läkare ge dig ett liknande kort.

Detta patientinformationskort kan vara till hjälp för dig och upplyser andra läkare om att du tar Apixaban Accord. **Du ska alltid ha med dig detta kort.**

1. Ta kortet
2. Riv loss delen med ditt språk (detta underlättas av de perforerade kanterna)
3. Fyll i följande uppgifter eller be läkaren att göra det:
  - Namn:
  - Födelsedatum:
  - Indikation:
  - Dos: .....mg två gånger dagligen
  - Läkarens namn:
  - Läkarens telefonnummer:
4. Vik ihop kortet och ha det alltid med dig.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

#### **Tillverkare**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.