

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Apixaban Accord 2,5 mg filmuhúðuð tafla

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 2,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 51,97 mg laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Gul, kringlótt, tvíkúpt og filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 6,00 mm að þvermáli, þrykkt með „IU1“ á annarri hliðinni og slétt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur  $\geq 75$  ára, háþrýstingi, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur  $\geq$  II).

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 fyrir sjúklinga með lungnasegarek og kvikult blóðfræðilegt ástand).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

#### Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp): valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti

Ráðlagður skammtur af apixaban er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrsta skammtinn á að taka 12-24 klst. eftir að skurðaðgerð lýkur.

Læknar þurfa að íhuga hugsanlega kosti segavarnarforvarnar gegn bláæðasegareki fyrir sem og hættu á blæðingu eftir skurðaðgerð þegar tími lyfjagjafar er ákveðinn innan þessa tímaramma.

#### *Sjúklingar sem fara í valfrjáls mjaðmarliðskipti*

Ráðlögð meðferðarlengd er 32-38 sólarhringar.

#### *Sjúklingar sem fara í valfrjáls hnéliðskipti*

Ráðlögð meðferðarlengd er 10-14 sólarhringar.

#### Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf)

Ráðlagður skammtur af apixaban er 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring.

#### *Skammtaminnkun*

Ráðlagður skammtur af apixaban er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif ótengt lokusjúkdómi (NVAF) og a.m.k. tvo eftirtalinna þátta: aldur  $\geq$  80 ára, líkamsþyngd  $\leq$  60 kg eða kreatínín í sermi  $\geq$  1,5 mg/dl (133 míkromól/l).

Meðferðin er til langframa.

#### Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt)

Ráðlagður skammtur af apixaban til meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferðar við lungnasegareki er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, en eftir það 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Samkvæmt fyrirbyggjandi meðferðarleiðbeiningum ætti takmörkuð tímalengd meðferðar (ekki skemmri en 3 mánuðir) að byggja á skammvinnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka, rúmlegu).

Ráðlagður skammtur af apixaban sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki er 2,5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Þegar lyfið er notað sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki ætti að hefja meðferð með 2,5 mg skammti tvisvar á sólarhring að lokinni 6 mánaða meðferð með apixaban með skammtastærðinni 5 mg tvisvar á sólarhring, eða meðferð með öðru segavarnarlyfi, eins og fram kemur í töflu 1 hér að neðan (sjá einnig kafla 5.1).

**Tafla 1: Skammtaráðleggingar (meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt))**

	Skammtaáætlun	Hámarks dagskammtur
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	10 mg tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana	20 mg
	eftir það 5 mg tvisvar á sólarhring	10 mg
Forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	2,5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg

Tímalengd heildarmeðferðar skal vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi meðferðar og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

#### Gleymdir skammtar

Er skammtur gleymist skal taka Apixaban Accord án tafar og halda síðan áfram með inntöku tvisvar á sólarhring eins og áður.

#### Skipt um lyf

Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar yfir í Apixaban Accord (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt (sjá kafla 4.5). Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis.

#### *Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Apixaban Accord*

Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Apixaban Accord á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Apixaban Accord þegar INR-gildi (international normalised ratio) er orðið  $< 2$ .

#### *Skipt úr Apixaban Accord yfir í meðferð með K-vítamín hemli*

Þegar skipt er um meðferð úr Apixaban Accord í K-vítamín hemil (VKA) á að halda áfram að nota Apixaban Accord í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Apixaban Accord og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Apixaban Accord er tekinn. Halda á áfram að nota Apixaban Accord og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið  $\geq 2$ .

#### Aldraðir

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp) og meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) – Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) – Ekki er þörf á aðlögun skammta nema að uppfylltum skilyrðum um skammtaminnkun (sjá *Skammtaminnkun* í byrjun kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi gilda eftirfarandi ráðleggingar:

- sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) er ekki þörf á að löga skammta (sjá kafla 5.2).

- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) sem hafa kreatínín í sermi  $\geq 1,5$  mg/dl (133 míkromól/l) og eru  $\geq 80$  ára eða með líkamsþyngd  $\leq 60$  kg, ætti að gefa minni skammt eins og lýst er hér að ofan. Ef ekki eru aðrar forsendur fyrir skammtaminnkun (aldur, líkamsþyngd) er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.4 og 5.2):

- sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti (VTEp), til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) skal nota apixaban með varúð;

- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF), ættu sjúklingar að fá minni skammtinn af apixaban, sem er 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixaban hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $< 15$  ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixaban hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Skert lifrarstarfsemi

Apixaban Accord er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B). Ekki er þörf á að löga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð gildi lifrarensíma með alanín amínótransferasa (ALT)/aspartat amínótransferasa (AST)  $> 2$  föld eðlileg efri mörk) eða heildarbiluríbín  $\geq 1.5$  föld eðlileg efri mörk,

voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun Apixaban Accord hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Apixaban Accord er hafin.

#### Líkamsþyngd

Forvörn gegn bláæðasegareki og meðferð við bláæðasegareki – Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) – Ekki er þörf á að aðlaga skammta nema skilyrði til þess séu fyrir hendi (sjá *Skammtaminnkun* fremst í kafla 4.2).

#### Kyn

Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

#### Sjúklingar sem fara í brennsluaðgerð með hjartapræðingu (gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum)

Sjúklingar mega halda áfram apixaban meðferð meðan þeir eru í brennsluaðgerð með hjartapræðingu (catheter ablation) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

#### Sjúklingar sem fá rafvendingu

Hefja má apixaban meðferð eða halda henni áfram hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og gætu þurft að fá rafvendingu.

Hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með segavarnarlyfjum skal íhuga að útiloka blóðsega í vinstri gátt með því að styðjast við myndgreiningu (t.d. með hjartaómun um vélinda (TEE) eða tölvusneiðmyndatöku (CT)) fyrir rafvendingu, í samræmi við venjubundnar klínískar leiðbeiningar.

Hjá sjúklingum sem eru að hefja apixaban meðferð skal gefa 5 mg tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) fyrir rafvendingu til að tryggja viðunandi segavörn (sjá kafla 5.1). Minnka skal skammtagjöf í 2,5 mg apixaban tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan).

Ef þörf er á rafvendingu áður en hægt er að gefa 5 skammta af apixaban, skal gefa 10 mg hleðsluskammt og síðan 5 mg tvisvar á sólarhring. Minnka skal skammtaáætlunina í 5 mg hleðsluskammt og síðan 2,5 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan). Gjöf hleðsluskammts skal fara fram a.m.k. 2 klst. fyrir rafvendingu (sjá kafla 5.1).

Hjá öllum sjúklingum sem fá rafvendingu skal, áður en rafvending er gerð, staðfesta að sjúklingurinn hafi tekið apixaban eins og mælt er fyrir um. Ákvörðun um upphaf og tímalengd meðferðar skal taka mið af viðurkenndum leiðbeinandi ráðleggingum um segavarnarmedferð hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu.

#### Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) og brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um meðferð með apixabani í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum þegar það er notað samhliða lyfjum sem hamlar samloðun blóðflagna hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun eftir að blæðingarstöðvun hefur verið náð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Apixaban Accord hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Apixaban Accord á að gleypa með vatni, með eða án matar.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflurnar heilar, má mylja Apixaban Accord töflurnar og blanda í vatn, 5% glúkósalausn eða eplasafa eða við eplamauk og gefa strax til inntöku (sjá kafla 5.2). Að öðrum kosti má mylja Apixaban Accord töflurnar og blanda í 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn og gefa strax um magaslöngu (sjá kafla 5.2).

Muldar Apixaban Accord töflur eru stöðugar í vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa og eplamauki í allt að 4 klst.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk blæðing sem hefur klíníská þýðingu.
- Lifrarsjúkdómar sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníská þýðingu (sjá kafla 5.2).
- Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingarhættu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárásjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila.
- Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran, o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.2), ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs standur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Blæðingarhætta

Fylgjast þarf náð með sjúklingum sem taka apixaban með tilliti til vísbendinga um blæðingar, líkt og gert er varðandi önnur segavarnarlyf. Ráðlegt er að nota lyfið með varúð ef um aukna blæðingarhættu er að ræða. Hætta skal gjöf apixabans ef alvarleg blæðing kemur fram (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixaban, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkuþætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixaban getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtun og við bráðaskurðaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Efni sem snýr við virkni apixabans gegn storkuþætti Xa er fánlegt.

#### Milliverkun við önnur lyf sem hefur áhrif á blóðstorknun

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun apixabans og blóðflöguhemjandi lyfja eykur blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eiga að fá samtímis meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhæmlum (SNRI), eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þ.m.t. asetýlsalisýlsýru.

Ekki á að nota önnur lyf sem hamla samloðun blóðflagna samhliða apixabani eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með gáttatif og kvilla sem krefjast meðferðar með einu eða tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna ber að meta vandlega hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu áður en slík meðferð er veitt samhliða meðferð með Apixaban Accord.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með gáttatif jók samhliða notkun asetýlsalisýlsýru (asperíns) hættu á meiriháttar blæðingum hjá sjúklingum sem fengu apixaban úr 1,8% á ári í 3,4% á ári og jók blæðingarhættu hjá sjúklingum sem fengu warfarín úr 2,7% á ári í 4,6% á ári. Í rannsókninni var takmörkuð (2,1%) notkun samhliða meðferðar með tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn tóku þátt sjúklingar með gáttatif með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gengust undir kransæðavíkkun og áætlað var að veita meðferð með P2Y12 hemli, með eða án asetýlsalisýlsýru og segavarnarlyfi til inntöku (annaðhvort apixabani eða K-vítamín hemli (VKA)) í 6 mánuði. Samhliðanotkun asetýlsalisýlsýru jók hættu á meiriháttar blæðingum eða klínískt mikilvægum blæðingum sem ekki voru meiriháttar (Clinically Relevant Non-Major, CRNM), samkvæmt ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með apixabani úr 16,4% á ári í 33,1% á ári (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn á sjúklingum í mikilli áhættu eftir brátt kransæðaheilkenni, sem einkennast af mörgum samhliða hjartakvillum og öðrum kvillum og fengu asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru og clopidogrel saman, var tilkynnt um marktækt aukna hættu á meiriháttar blæðingum samkvæmt ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) hjá sjúklingum sem fengu apixaban (5,13% á ári) borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (2,04% á ári).

#### Notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi

Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi hjá sjúklingum sem fengu apixaban.

#### Sjúklingar með gervihjartalokur

Öryggi og verkun apixabans hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gervihjartalokur, með eða án gáttatífs. Því er ekki mælt með notkun Apixaban Accord hjá þeim hópi.

#### Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. apixaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

#### Skurðaðgerðir og önnur ífarandi inngrip

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 48 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir mikil eða miðlungi mikil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem ekki er hægt að útiloka líkur á klínískt mikilvægri blæðingu eða blæðingarhætta er óásættanleg.

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 24 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngrip ef þeim fylgir lítil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngrip þar sem gera má ráð fyrir að blæðing, ef til hennar kemur, verði í lágmarki, valdi ekki hættu vegna staðsetningar sinnar eða auðvelt sé að hafa hemil á henni.

Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð eða ífarandi inngripi ber að gæta viðeigandi varúðar og taka tillit til aukinnar blæðingarhættu. Meta ber blæðingarhættu í samhengi við nauðsyn inngripsins.

Hefja á meðferð með apixabani eins fljótt og auðið er á ný eftir ífarandi inngrip eða skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og fullnægjandi stöðvun blæðinga hafi tekist (upplýsingar um rafvendingu eru í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem gangast undir brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs, er ekki þörf á að hætta gjöf Apixaban Accord (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Tímabundin stöðvun meðferðar

Hætta á segamyndun hjá sjúklingum eykst ef hætt er að nota segavarnarlyf, þ.m.t. Apixaban Accord, vegna virkrar blæðingar, valkvæðrar skurðaðgerðar eða annarra ífarandi inngripa. Forðast ætti hlé á meðferð, en ef nauðsynlegt reynist að gera hlé á segavarnarmedferð með apixabani af einhverjum ástæðum á að hefja hana á ný eins fljótt og kostur er.

#### Mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segarek eftir aðgerð, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lómunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi utanbastsleggur (indwelling epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Fjarlægja verður inniliggjandi utanbastslegg eða legg í mænugöngum að minnsta kosti 5 klst. áður en fyrsti skammtur af apixabani er gefinn. Líkurnar geta einnig aukist við áverka við utanbasts- eða mænustungur eða vegna endurtekinnna stungna. Fylgjast verður reglulega með sjúklingum með tilliti til einkenna um skerta taugastarfsemi (t.d. dofi, eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu-/utanbastsdeyfing eða stunga er gerð, skal lækni meta hugsanlegan ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf sem fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun.

Engin klínísk reynsla er af notkun apixabans með inniliggjandi legg í mænugöngum eða utanbasts. Ef þörf er á slíkri notkun ættu á grundvelli gagna um lyfjahvörf að líða 20-30 klst. (þ.e. 2 faldur helmingunartími) eftir síðasta skammt af apixabani þar til leggurinn er fjarlægður og sleppa ætti a.m.k. einum skammti áður en leggurinn er fjarlægður. Gefa má næsta skammt af apixabani a.m.k. 5 klst. eftir að leggurinn er fjarlægður. Eins og við á um öll ný segavarnarlyf er reynsla af notkun lyfsins við mænudeyfingu (neuraxial blockade) takmörkuð og sérstakrar varúðar er því þörf ef apixaban er notað samtímis mænudeyfingu.

#### Sjúklingar með lungnasegarek sem einnig eru með óstöðugt blóðflæði eða sjúklingar sem þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum

Ekki er mælt með notkun apixabans í stað ósundurgreinds (unfractionated) heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek, sem einnig eru með hvikult blóðaflræðilegt ástand eða þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi apixabans við slíkar klínískar aðstæður.

#### Sjúklingar með virkt krabbamein

Sjúklingar með virkt krabbamein geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum og blæðingum. Þegar apixaban er íhugað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum eða við lungnasegareki hjá sjúklingum með krabbamein þarf að fara fram vandlegt mat á ávinningi samanborið við áhættu (sjá einnig kafla 4.3).

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til aukinnar þéttni apixabans hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) sem getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Sem forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp), sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) skal nota apixaban með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) ættu sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) og sjúklingar með kreatínín í sermi  $\geq 1,5$  mg/dl (133 míkromól/l)



sem eru  $\geq 80$  ára eða veða  $\leq 60$  kg að fá minni skammta af apixaban, 2,5 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixaban hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $< 15$  ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixaban hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Aldraðir

Hættan á blæðingu kann að aukast með aldrinum (sjá kafla 5.2).

Einnig skal gæta varúðar við samhliða gjöf apixabans og asetýlsalisýlsýru hjá öldruðum vegna hugsanlega aukinnar blæðingarhættu.

#### Líkamsþyngd

Lág líkamsþyngd ( $< 60$  kg) getur aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 5.2).

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Apixaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist blóðstorkukvilla og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarením ALAT/ASAT  $> 2$  föld eðlileg efri mörk eða heildar bilirúbín  $\geq 1.5$  föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota apixaban með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með apixabani er hafin.

#### Milliverkanir við cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykóprótein (P-gp) hemla

EKKI er mælt með gjöf Apixaban Accord hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, t.d. azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir). Þessi lyf geta aukið útsetningu fyrir apixabani tvöfalt (sjá kafla 4.5) eða meira ef viðbótarþættir sem auka útsetningu fyrir apixabani eru fyrir hendi (t.d. alvarlega skert nýrnastarfsemi).

#### Milliverkun við CYP3A4 og P-gp virkja

Samtímis notkun apixabans með öflugum CYP3A4 og P-gp virkjum (t.d. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur leitt til  $\sim 50\%$  minni útsetningar fyrir apixabani. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með hjartatíf, kom fram minnkuð verkun og aukin hættu á blæðingu við samhliða notkun apixaban og sterkra örva, bæði CYP3A4 og P-gp, samanborið við notkun apixabans eins og sér.

Fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með bæði öflugum CYP3A4 virkja og P-gp virkja eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.5):

A. - sem forvörn gegn bláæðasegareki hjá einstaklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti, sem forvörn gegn heilaslaga eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki ætti að nota apixaban með varúð;

B. - við meðferð á segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferð á lungnasegareki ætti ekki að nota apixaban þar sem verkun lyfsins gæri verið ónóg.

### Aðgerð vegna mjaðmarbrots

Öryggi og verkun apixabans hefur ekki verið metið í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem gangast undir aðgerðir vegna mjaðmarbrots. Því er ekki mælt með apixabani hjá þessum sjúklingum.

### Rannsóknaniðurstöður

Apixaban hefur áhrif á storkupróf [t.d. prótrombín tíma (PT), INR og virkjuðum tromboplastín tíma (aPTT)] eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru litlar og breytileiki þeirra var mikill (sjá kafla 5.1).

### Upplýsingar um hjálparefni

Apixaban Accord inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf apixabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring), sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, leiddi til tvöfaldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir apixaban.

Notkun apixabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.4) eins og azol-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir) (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem ekki eru öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp (t.d. amíodarón, klaritromýcín, diltíazem, flúcónazól, naproxen, kínínín, verapamíl) geti aukið plasmabéttni apixabans lítilsháttar. Ekki er þörf á að aðlaga skammta apixabans þegar lyfið er gefið samtímis lyfjum sem eru ekki öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp. Til dæmis diltiazem (360 mg einu sinni á sólarhring) sem talinn er meðalöflugur CYP3A4 hemill og veikur P-gp hemill, leiddi t.d. til 1,4 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á  $C_{max}$  fyrir apixaban. Naproxen (500 mg stakur skammtur) sem hamlar P-gp en ekki CYP3A4, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir apixaban. Klaritromýcín (500 mg tvisvar á dag) sem hamlar P-gp og er öflugur CYP3A4 hemill, leiddi til 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir apixaban.

### CYP3A4 og P-gp virkjar

Samtímis gjöf apixabans með rifampícini, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi, leiddi til u.þ.b. 54% lækkunar á meðalgildum AUC og 42% lækkunar á meðalgildum  $C_{max}$  fyrir apixaban. Samtímis notkun apixabans með öðrum öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur einnig leitt til minnkaðrar þéttni apixabans í plasma. Ekki þarf að gera breytingar á skammtastærðum apixaban við samhliða meðferð með slíkum lyfjum, en fyrir sjúklinga sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum ætti að nota apixaban með varúð sem forvörn gegn bláæðasekareki hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti, sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki.

Ekki er mælt með notkun apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg (sjá kafla 4.4).

### Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, sértækir serótónín endurupptökuhемlar/serótónín-noradrenalin endurupptökuhемlar og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinu öðru segavarnarlyfi nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða ef ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.3).

Eftir samtímis gjöf enoxaparins (40 mg stakur skammtur) og apixabans (5 mg stakur skammtur) komu samanlögð áhrif á virkni gegn storkuþætti Xa fram.

Milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa og lyfhrifa voru ekki augljósar þegar apixaban var gefið samtímis asetýlsalisýlsýru 325 mg einu sinni á sólarhring.

Þegar apixaban var gefið samtímis clopidogreli (75 mg einu sinni á sólarhring) eða í samsetningunni clopidogrel 75 mg og asetýlsalisýlsýra 162 mg einu sinni á sólarhring, eða með prasugreli (60 mg og svo 10 mg einu sinni á sólarhring) í I. stigs rannsóknum kom ekki fram umtalsverða aukningu á blæðingartíma á hefðbundnum prófunum á blæðingartíma, eða frekari hömlun á samloðun blóðflagna samanborið við gjöf blóðflöguhemjandi lyfja án apixabans. Aukning á storkuprófum (PT, INR og aPTT) var í samræmi við áhrif apixabans eins sér.

Naproxen (500 mg) sem er P-gp hemill leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildum AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildum  $C_{max}$  fyrir apixaban. Samsvarandi aukning á storkuprófum sást fyrir apixaban. Engar breytingar sáust á áhrifum naproxens á arachidonic sýru-örvaða samloðun blóðflagna og engin lenging á blæðingartíma sem hafði klíníska þýðingu, eftir samtímis gjöf apixabans og naproxens.

Þrátt fyrir þessar niðurstöður getur lyfhrifasvörun verið greinilegri hjá sumum einstaklingum þegar blóðflöguhemjandi lyf eru gefin ásamt apixibani. Gæta skal varúðar við notkun apixabans þegar lyfið er notað samtímis sértækum serótónín endurupptökuhемlum/serótónín-noradrenalin endurupptökuhемlum, bólgueyðandi gigtarlyfjum, asetýlsalisýlsýru og/eða P2Y12 hemlum þar sem slík lyf auka yfirleitt blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun samtímis öðrum lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (eins og GPIIb/IIIa viðtakahemlum, dipyridamoli, dextrani eða sulfinpyrazoni) eða segaleysandi efnum. Þar sem slík lyf auka blæðingarhættu er notkun þeirra samtímis apixabani ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

### Samtímis meðferð með öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa sáust þegar apixaban var gefið samtímis atenololi eða famotidini. Samtímis gjöf apixabans 10 mg með atenololi 100 mg hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apixabans. Eftir gjöf lyfjanna tveggja samtímis, voru meðalgildi AUC 15% lægri og meðalgildi  $C_{max}$  18% lægri fyrir apixaban en þegar það var gefið eitt sér. Gjöf apixabans 10 mg með famotidini 40 mg hafði engin áhrif á AUC eða  $C_{max}$  fyrir apixaban.

### Áhrif apixabans á önnur lyf

Apixaban rannsóknir *in vitro* sýndu engin hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eða CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) og væg hamlandi áhrif á virkni CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) í þéttni sem er marktækt meiri en hámarksplasmaþéttni sem sést hefur hjá sjúklingum. Apixaban örvaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 við þéttni allt að  $20 \mu M$ . Því er ekki gert ráð fyrir að apixaban breyti útskilnaði umbrotsefna lyfja sem eru gefin samtímis og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Apixaban hamlar ekki marktækt P-gp.

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði apixaban ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf digoxins, naproxens eða atenolols, eins og lýst er hér fyrir neðan.

### *Digoxin*

Samtímis gjöf apixabans (20 mg einu sinni á sólarhring) og digoxins (0,25 mg einu sinni á sólarhring), sem er hvarfefni P-gp, hafði engin áhrif á AUC og  $C_{max}$  fyrir digoxin. Þess vegna hamlar apixaban ekki P-gp miðluðum hvarfefnaflutningi.

#### *Naproxen*

Samtímis gjöf apixabans stakskammts (10 mg) og naproxens (500 mg), sem er algengt bólgueyðandi gigtarlyf, hafði engin áhrif á AUC og  $C_{max}$  fyrir naproxen.

#### *Atenolol*

Samtímis gjöf apixabans stakskammts (10 mg) og atenolols (100 mg), sem er algengur beta-blokkari, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atenolols.

#### Lyfjakol

Gjöf lyfjakola dregur úr útsetningu fyrir apixabani (sjá kafla 4.9).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun apixabans á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun apixabans á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort apixaban eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að apixaban skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva/gera hlé á apixaban meðferð með tilliti til ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

#### Frjósemi

Í rannsóknum á dýrum sem fengu apixaban komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Apixaban Accord hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi apixaban hefur verið rannsakað í sjö III. stigs klínískum rannsóknum hjá fleiri en 21.000 sjúklingum: yfir 5.000 sjúklingum í rannsóknum á forvörnum gegn bláæðasegareki, yfir 11.000 sjúklingum í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og yfir 4.000 sjúklingum í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTEt), þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 20 dagar, 1,7 ár eða 221 dagar, í þessari röð (sjá kafla 5.1).

Algengar aukaverkanir voru blæðingar, mar, blóðnasir og margúll (sjá sambærilegar aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Í rannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki komu aukaverkanir fram hjá alls 11% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 2,5 mg af apixabani tvisvar á sólarhring. Heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixaban var 10% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin.

Í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixaban 24,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín og 9,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við asetýlsalisýlsýru. Í

rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín var tíðni meiriháttar blæðinga í meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. blæðing í efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) hjá þeim sem fengu apixaban 0,76% á ári. Tíðni meiriháttar blæðinga í auga samkvæmt ISTH hjá þeim sem fengu apixaban var 0,18% á ári.

Í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTEt) var heildartíðni aukaverkana af apixaban sem tengdust blæðingum 15,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin/warfarín og 13,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10,000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum), fyrir VTEp, NVAF og VTEt, í þessari röð.

**Tafla 2: Aukaverkanir**

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)</b>	<b>Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)</b>	<b>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt)</b>
<i>Blóð og eitlar</i>			
Blóðleysi	Algengar	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>			
Ofnæmi, ofnæmisbjúgur og bráðafnæmi	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar*
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>			
Heilablæðing <sup>†</sup>	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Augu</i>			
Blæðing í augum (þ.m.t. tárublæðing)	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
<i>Æðar</i>			
Blæðing, margúll	Algengar	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur (m.a. lágþrýstingur í tengslum við aðgerð)	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Blæðing í kviðarholi	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>			
Blóðnasir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing frá öndunarvegi	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)</b>	<b>Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAf)</b>	<b>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET)</b>
<i>Meltingarfæri</i>			
Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Blæðandi gyllinæð	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing úr munni	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðhægðir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing úr endaparmi, tannholdsblæðing	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Aftanskinublæðing (retroperitoneal haemorrhage)	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Lifur og gall</i>			
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hækkun á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>			
Húðútbrot	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Algengar
Hárlos	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Regnbogaroði	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>			
Blæðing í vöðva	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Nýru og þvagfæri</i>			
Blóðmiga	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
Óeðlileg blæðing frá leggöngum, blæðing frá þvagfærum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Blæðing á notkunarstað	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>			
Leynd blæðing	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Forvörn gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti (VTEp)</b>	<b>Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)</b>	<b>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET)</b>
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>			
Mar	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing eftir aðgerðir (m.a. margúll eftir aðgerðir, blæðing úr sárum, blæðing úr æð frá stungustað og blæðing frá holleggssvæði) vætl úr sári, blæðing frá skurðstað (m.a. margúll á skurðstað), blæðing í aðgerð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing frá áverkum	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

\*Það voru engin tilvik um útbreiddan kláða í CV185057 (langtímaforvörn gegn bláæðasegreki)

† Hugtakið „heilablæðing“ nær yfir allra blæðingar í höfuðkúpu eða mænu (t.d. blæðingarslag eða blæðingar í gráhyði, hnykli, slegli eða innanbasts).

Notkun apixabans getur tengst aukinni hættu á leyndum eða sýnilegum blæðingum frá vefjum eða líffærum sem geta valdið blóðleysi í kjölfar blæðingar. Einkenni og alvarleiki eru mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingarinnar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

## 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun apixabans getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Ef blæðing á sér stað skal hætta meðferð og rannsaka orsök hennar. Íhuga skal viðeigandi meðferð, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð, blóðgjöf með fersku frosnu plasma eða gjöf efnis sem snýr við virkni hemla gegn storkuþætti Xa.

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli apixaban engum klínískt mikilvægum aukaverkunum þegar það var gefið heilbrigðum einstaklingum til inntöku í skömmum allt að 50 mg á sólarhring í 3-7 sólarhringa (25 mg tvisvar á sólarhring í 7 sólarhringa eða 50 mg einu sinni á dag í 3 sólarhringa).

Virk lyfjakol drógu úr meðalgildi AUC fyrir apixaban um 50% ef þau voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku og um 27% ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku 20 mg skammts af apixabani hjá heilbrigðum einstaklingum, en höfðu ekki áhrif á  $C_{max}$ . Meðalhelmingunartími apixabans stýttist úr 13,4 klukkustundum ef apixaban var gefið eitt sér í 5,3 klukkustundir ef virk lyfjakol voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku apixabans og 4,9 klukkustundir ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku. Því kann gjöf virkra lyfjakola að gagnast við meðferð vegna ofskömmunar apixabans eða inntöku lyfsins fyrir slysi.

Við aðstæður þar sem þörf er á viðsnúningi á segavörn vegna lífshættulegrar eða stjórnlausrar blæðingar, er fánlegt efni sem snýr við virkni hemla gegn storkuþætti Xa (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkuþáttar VIIa. Viðsnúningur á lyfhrifum apixabans, eins og sést á breytingum á greiningu trombínmyndunar, var augljós við lok innrennslis og náði grunnildi innan 4 klst. eftir upphaf 30 mínútna 4-þátta PCC innrennslis hjá heilbrigðum einstaklingum. Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá einstaklingum sem hafa fengið apixaban. Engin reynsla er enn sem komið er af notkun raðbrigðastorkuþáttar VIIa hjá einstaklingum sem fá apixaban. Íhuga má endurtekna gjöf raðbrigðastorkuþáttar VIIa og stilla skammta með hliðsjón af því hvernig gengur að draga úr blæðingunni.

Íhuga skal að leita ráðgjafar frá sérfræðingi í blóðstorknun, ef framboð er á slíkum, ef upp kemur mikil blæðing.

Blóðskilun minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani til inntöku. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að meðhöndla ofskömmtun á apixabani.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkuþátt Xa, ATC flokkur: B01AF02

#### Verkunarháttur

Apixaban er ætlað til inntöku og er öflugur, afturkræfur, beinn og mjög sértækur hemill á virkniset storkuþáttar Xa. Apixaban hamlar óbundnum og blóðkekkjabundnum storkuþætti Xa og prótrombínasavirkni. Apixaban hefur engin bein áhrif á samloðun blóðflagna en hamlar óbeint samloðun blóðflagna af völdum trombíns. Með því að hamla storkuþætti Xa kemur apixaban í veg fyrir myndun trombíns og segamyndun. Forklínískar rannsóknir með apixaban hjá dýrum hafa sýnt segavarnandi verkun sem kom í veg fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum, í skömmtum sem viðhalda storkukerfi blóðs.

#### Lyfhrif

Lyfhrif apixabans endurspeglast af verkunarhættinum (FXa hömlun). Vegna hömlunar FXa lengir apixaban storkunartíma á storkuprófum t.d. prótrombín tíma (PT), INR (International Normalized Ratio) og aPTT (activated partial thromboplastin time). Breytingar sem koma fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta eru litlar og breytileiki getur verið mikill. Ekki er mælt með þeim til að meta lyfhrif apixabans. Í greiningu á trombínmyndun, dró apixaban úr eigin getu trombíns (endogenous thrombin potential), sem er mælikvarði á trombínmyndun í plasma hjá mönnum.

Apixaban sýnir einnig virkni gegn storkuþætti Xa sem sést greinilega með minnkun á ensímvirkni storkuþáttar Xa í and-Xa prófi (multiple commercial anti-Xa kits) en niðurstöður eru breytilegar á milli prófa. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum eru aðeins til fyrir Rotachrom<sup>®</sup> Heparin chromogenic greiningu. Virkni gegn storkuþætti Xa sýnir náð beint línulegt samband við þéttni apixabans í plasma, sem nær hámarki á sama tíma og hámarksþéttni apixabans í plasma. Sambandið milli plasmáþéttni apixabans og virkni gegn storkuþætti Xa er um það bil línulegt yfir breitt skammtabil apixabans.



Tafla 3 hér að neðan sýnir áætlaða útsetningu við jafnvægi og virkni gegn storkuþætti Xa fyrir hverja ábendingu. Hjá sjúklingum sem taka apixaban til forvarnar gegn bláæðasegareki eftir mjaðmar- eða hnéliðskipti sýna niðurstöður fram á minna en 1,6-faldan mun á há- og lágstyrk. Hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, sem taka apixaban sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæðum, sýna niðurstöður fram á minna en 1,7-faldan mun á há- og lágstyrk. Hjá sjúklingum sem taka apixaban sem meðferð við segamyndun í bláæðum og lungnasegareki eða forvörn við endurteknum segamyndunum í bláæðum eða lungnasegareki, sýna niðurstöður fram á minna en 2,2-faldan mun á há- og lágstyrk.

**Tafla 3: Áætluð útsetning fyrir apixabani við jafnvægi og virkni gegn þætti Xa**

	Apix. Cmax (ng/ml)	Apix. Cmin (ng/ml)	Mesta virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)	Minnsta virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)
Miðgildi [5, 95. hundraðsmark]				
<i>Forvörn gegn bláæðasegareki: valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti</i>				
2,5 mg tvisvar á dag	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 (0,67; 2,4)	0,84 (0,37; 1,8)
<i>Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæðum: Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum</i>				
2,5 mg tvisvar á dag*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 (1,0; 3,3)	1,2 (0,51; 2,4)
5 mg tvisvar á dag	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 (1,4; 4,8)	1,5 (0,61; 3,4)
<i>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki eða forvörn gegn endurteknum segamyndunum í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki</i>				
2,5 mg tvisvar á dag	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg tvisvar á dag	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg tvisvar á dag	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Aðlögun skammta hjá sjúklingum byggir á 2 af 3 skilyrðum fyrir skammtaminnkun í ARISTOTLE-rannsókninni.

Þrátt fyrir að meðferð með apixabani þarfnist ekki reglulegs eftirlits með útsetningu getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkuþætti Xa verið hjálpleg við sérstakar aðstæður, þar sem þekking á útsetningu fyrir apixabani getur hjálpað við klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtum og bráðaskurðaðgerðir.

#### Klínísk verkun og öryggi

##### Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp): valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti

Klíníska apixaban rannsóknaráætlunin var gerð til þess að sýna fram á verkun og öryggi apixabans í fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki hjá breiðum hópi sjúklinga sem gekkst undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. Alls var 8.464 sjúklingum slembiraðað í tvær þýðingarmiklar (pivotal), tvíblindar, fjölþjóða rannsóknir, þar sem borið var saman apixaban 2,5 mg, gefið tvisvar á sólarhring (4.236 sjúklingar) og enoxaparin 40 mg einu sinni á sólarhring (4.228 sjúklingar). Inni í þessari heildartölu voru 1.262 sjúklingar (618 í apixaban hópnum) sem voru 75 ára eða eldri, 1.004 sjúklingar (499 í apixaban hópnum) sem voru léttir ( $\leq 60$  kg), 1.495 sjúklingar (743 í apixaban hópnum) með LBS (Body Mass Index; BMI)  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, og 415 sjúklingar (203 í apixaban hópnum) með meðalskerta nýrnastarfsemi.

Í ADVANCE-3 rannsókninni voru 5.407 sjúklingar sem gengust undir valfrjáls mjaðmarliðskipti og í ADVANCE -2 rannsókninni voru 3.507 sjúklingar sem gengust undir valfrjáls hnéliðskipti.

Þátttakendurnir fengu annaðhvort apixaban 2,5 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring eða enoxaparin 40 mg gefið undir húð einu sinni á sólarhring. Fyrsti skammtur apixabans var gefinn 12-24 klst. eftir að skurðaðgerð lauk en gjöf enoxaparins hófst 9-15 klst. fyrir skurðaðgerð. Apixaban og enoxaparin var hvort tveggja gefið í 32-38 sólarhringa í ADVANCE-3 rannsókninni og í 10-14 sólarhringa í ADVANCE-2 rannsókninni.

Byggt á sjúkrasögu sjúklinganna í ADVANCE-3 and ADVANCE-2 (8.464 sjúklingar), voru 46% með háþrýsting, 10% með blóðfituhækkun, 9% með sykursýki og 8% með kransæðasjúkdóm.

Samanborið við enoxaparin, bæði í valfrjálsum mjaðmarliðskiptum og hnéliðskiptum hafði apixaban tölfraðilega yfirburði í fækkun tilvika sem tengdust fyrsta endapunkti, öll bláæðasegrekstilvik/dauðsföll af öllum orsökum og í samsettum endapunkti sem tók til meiriháttar bláæðasegrekstilvika, sem voru heildartilvik segamyndunar í aðlægum djúpum bláæðum, lungnasegarek sem ekki var banvænt og dauðsföll sem tengdust bláæðasegareki, (sjá töflu 4).

**Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun í III. stigs lykilrannsóknnum**

Rannsókn	ADVANCE-3 (mjöðm)			ADVANCE-2 (hné)		
	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 35 ± 3 d	p-gildi	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 12 ± 2 d	p-gildi
Heildar VTE/dauðsföll af öllum orsökum						
Fjöldi tilfella/páttakendur	27/1.949	74/1.917		147/976	243/997	
Hlutfall tilvika	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Hlutfallsleg áhætta 95% CI	0,36 (0,22, 0,54)		<0,0001	0,62 (0,51, 0,74)		<0,0001
Meiriháttar bláæðasegarek						
Fjöldi tilfella/páttakendur á	10/2.199	25/2.195		13/1.195	26/1.199	
Hlutfall tilvika	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Hlutfallsleg áhætta 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)		0,0107	0,50 (0,26, 0,97)		0,0373

po bid = gefið til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring

sc od = gefið undir húð einu sinni á sólarhring

CI = Vikmörk

Varðandi öryggisendapunkta meiriháttar blæðinga, þ.e. samansafn meiriháttar blæðinga og klínískt mikilvægra blæðinga sem ekki voru meiriháttar og allra blæðinga var tíðnihlutfall svipað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apixabani 2,5 mg samanborið við enoxaparin 40 mg (sjá töflu 5). Öll blæðingarviðmið tóku til blæðinga á skurðstað.

**Tafla 5: Niðurstöður varðandi blæðingar í III. stigs lykilrannsóknnum\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po tvisvar á dag 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc einu sinni á dag 12 ± 2 d
Allir meðhöndlaðir	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
<b>Meðferðartímabil<sup>1</sup></b>				
Meiriháttar	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Banvænar	0	0	0	0
Meiriháttar + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Allar	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Meðferðartímabil eftir skurðagerð<sup>2</sup></b>				
Meiriháttar	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Banvænar	0	0	0	0
Meiriháttar + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Allar	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\*Öll blæðingarviðmið tóku einnig til blæðinga á skurðstað.

<sup>1</sup> Nær yfir tilvik sem koma fyrir eftir fyrsta skammt af enoxaparini (fyrir skurðaðgerð)

<sup>2</sup> Nær yfir tilvik sem koma fyrir eftir fyrsta skammt af apixabani (eftir skurðaðgerð)

po bid = gefið til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring

sc od = gefið undir húð einu sinni á sólarhring

CRNM = klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar

Heildartíðni aukaverkana t.d. blæðing, blóðleysi og óeðlilega transamínasagildi (t.d. ALT-gildi) var hlutfallslega lægri hjá sjúklingum sem fengu apixaban samanborið við enoxaparin í II. stigs og III. stigs rannsóknum á valfrjálsum mjaðmarliðaskiptum og hnéliðskiptum.

Í rannsókn á liðskiptiaðgerðum á hné komu 4 tilvik lungnasegareks fram á fyrirhuguðum meðferðartíma hjá hópnum sem fékk apixaban en engin hjá hópnum sem fékk enoxaparin. Engin skýring er tiltæk á þessum fjöldalungnasegareks.

#### Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF)

Alls var 23.799 sjúklingum slembiraðað í klínískum rannsóknum (ARISTOTLE: apixaban borið saman við warfarín, AVERROES: apixaban borið saman við asetýlsalisýlsýru) og fengu 11.927 þeirra apixaban. Rannsóknirnar voru hannaðar til að sýna fram á verkun og öryggi apixabans sem forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og einn eða fleiri viðbótaráhættuþætti, svo sem:

- sögu um heillaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA)
- aldur  $\geq 75$  ára
- háþrýsting
- sykursýki
- hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur  $\geq$  II)

#### ARISTOTLE rannsóknin

Í ARISTOTLE rannsókninni var 18.201 sjúklingum slembiraðað til að fá tvíblinda meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [4,7%], sjá kafla 4.2) eða warfarín (markbil INR 2,0-3,0) og fengu sjúklingarnir rannsóknarlyf að meðaltali í 20 mánuði. Meðalaldur var 69,1 ár, meðalskor á CHADS<sub>2</sub>-kvarðanum var 2,1 og 18,9% sjúklinganna höfðu sögu um heillaslag eða TIA.

Rannsóknin sýndi að tölfræðilega marktækt betri árangur náðist varðandi aðalmælibreytuna, forvörn gegn heillaslagi (blæðingu eða blóðþurrð) og segareks í slagæðum (sjá töflu 6), með apixaban en með warfaríni.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með gáttatif í ARISTOTLE rannsókninni

	<b>Apixaban N=9120 n (%/ár)</b>	<b>Warfarín N=9081 n (%/ár)</b>	<b>Áhættuhlutfall (95% CI)</b>	<b>p-gildi</b>
Heillaslag eða segarek í slagæð	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Heillaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Blæðing	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Segarek í slagæðum	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Hjá þeim sjúklingum sem fengu warfarín var meðalhlutfall tíma innan lækningalegs bils (INR 2-3) 66%.

Minni tíðni heillaslags og segareks í slagæðum sást hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk warfarín fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var áhættuhlutfall fyrir apixaban í samanburði við warfarín 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Lykil aukaendapunktur voru meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum og voru rannsakaðir samkvæmt fyrirfram skilgreindri forgangsprófunaráætlun til að takmarka heildarumfang höfnunarskekkju (type 1 error) í rannsókninni. Tölfræðilega marktækt betri árangur náðist einnig fyrir lykil aukaendapunkta, meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum (sjá töflu 7). Með bættu eftirliti með INR minnkar sýnilegur ávinningur af apixaban borið saman við warfarín varðandi dauðsföll af öllum orsökum.

**Tafla 7: Aukaendapunktur hjá sjúklingum með gáttatif í ARISTOTLE rannsókninni**

	<b>Apixaban N = 9.088 n (%/ár)</b>	<b>Warfarín N = 9.052 n (%/ár)</b>	<b>Áhættuhlutfall (95% CI)</b>	<b>p-gildi</b>
<b>Blæðingar - niðurstöður</b>				
Meiriháttar*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Banvænar	10 (0,06)	37 (0,24)		
Innankúpu	52 (0,33)	122 (0,80)		
Meiriháttar + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Allar	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Aðrir endapunktur</b>				
Dauðsföll af öllum orsökum	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Hjartadrep	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\* Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í ARISTOTLE rannsókninni vegna aukaverkana var 1,8% í hópnum sem fékk apixaban og 2,6% í hópnum sem fékk warfarín.

Niðurstöður varðandi verkun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS<sub>2</sub>-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við meginniðurstöður varðandi verkun fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

Tíðni meiriháttar blæðinga frá meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. frá efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) var 0,76%/ári hjá þeim sem fengu apixaban og 0,86%/ári hjá þeim sem fengu warfarín.

Niðurstöður varðandi blæðingar hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS<sub>2</sub>-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

#### AVERROES rannsóknin

Í AVERROES rannsókninni var alls 5.598 sjúklingum, sem að mati rannsakenda hentuðu ekki til meðferðar með K-vítamín hemli, slembiraðað til að fá meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [6,4%], sjá kafla 4.2) eða asetýlsalisýlsýru. Asetýlsalisýlsýra var gefin einu sinni á dag í skömmtunum 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) eða 324 mg (6,6%), samkvæmt ákvörðun rannsakenda. Sjúklingar fengu rannsóknarlyf að meðaltali í 14 mánuði. Meðalaldur var 69,9 ár, meðalskor á CHADS<sub>2</sub>-kvarðanum var 2,0 og 13,6% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Meðal algengra ástæðna fyrir því að sjúklingar hentuðu ekki til meðferðar með K-vítamín hemli í AVERROES rannsókninni voru engin/lítill líkindi til að mæla INR-gildi með tilteknu millibili (42,6%), höfnun sjúklinga á meðferð með K-vítamín hemli (37,4%), CHADS<sub>2</sub> skor = 1 ásamt því að lækni mælti ekki með K-vítamín hemli (21,3%), sjúklingi var ekki treystandi til að fylgja meðferðarleiddbeiningum með K-vítamín hemli (15,0%) og vandamál eða fyrirséð vandamál við að hafa samband við sjúkling vegna áriðandi skammtabreytinga (11,7%).

AVERROES var hætt fyrr en áætlað var samkvæmt ráðleggingu óháðrar gagnaeftirlitsnefndar, vegna skýrra vísbendinga um lækkaða tíðni heilaslags og segareks í slagæðum með ásættanlegu öryggisniði.

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í AVERROES rannsókninni vegna aukaverkana var 1,5% í hópnum sem fékk apixaban og 1,3% í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru.

Í rannsókninni sýndi apixaban tölfræðilega marktækt betri árangur varðandi aðalendpunktinn forvörn gegn heillaslagi (vegna blæðingar, blóðþurrðar eða af ótilgreindri orsök) eða segareki í slagæð (sjá töflu 8), samanborið við asetýlsalisýlsýru.

**Tafla 8: Helstu niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni**

	<b>Apixaban N = 2.807 n (%/ár)</b>	<b>asetýlsalisýlsýra N = 2.791 n (%/ár)</b>	<b>Áhættuhlutfall (95% CI)</b>	<b>p-gildi</b>
Heillaslag eða segarek í slagæð*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Heillaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Blæðing	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Segarek í slagæð	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Heillaslag, segarek í slagæð, Hjartadrep eða dauðsföll vegna æðakvilla *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Hjartadrep	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Dauðsföll vegna æðakvilla	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Dauðsföll af öllum orsökum	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Metið samkvæmt forgangsprófunaráætlun sem hönnuð var til að takmarka heildarumfang höfnunarskekkju (type 1 error) í rannsókninni

† Viðbótarmælibreyta.

Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu apixaban og þeim sem fengu asetýlsalisýlsýru (sjá töflu 9).

**Tafla 9 Blæðingartilvik hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni**

	<b>Apixaban N = 2.798 n(%/ár)</b>	<b>asetýlsalisýlsýra N = 2.780 n (%/ár)</b>	<b>Áhættuhlutfall (95% CI)</b>	<b>p-gildi</b>
Meiri háttar*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Banvænar	5 (0,16)	5 (0,16)		
Innankúpu	11 (0,34)	11 (0,35)		
Meiriháttar + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Allar	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar

*Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) með brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)*

Í rannsókninni AUGUSTUS, sem var opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn með 2 x 2 þáttasniði (factorial sign), tóku þátt 4.614 sjúklingar með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum sem voru með brátt kransæðaheilkenni (43%) og/eða gengust undir kransæðavíkkun (56%). Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með P2Y12 hemli (clopidogrel: 90,3%) sem ávísað var í samræmi við hefðbundna meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað allt að 14 dögum eftir bráða kransæðaheilkennið og/eða kransæðavíkkun til að fá annaðhvort apixaban 5 mg tvisvar á dag (2,5 mg tvisvar á dag ef tvö eða fleiri af skilyrðum um skammtaminnkun voru uppfyllt; 4,2% fengu minni skammt) eða K-vítamín hemil og annaðhvort asetýlsalisýlsýru (81 mg einu sinni á dag) eða lyfleysu. Meðalaldurinn var 69,9 ára, 94% slembiraðaðra sjúklinga voru með CHA2DS2-VASc stig > 2 og 47% voru með HAS-BLED stig > 3. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá K-vítamín hemil var hlutfall TTR (time in therapeutic range) (INR 2-3) 56%, þar sem 32% tímans var undir TTR og 12% tímans var yfir TTR.

Aðalmarkmið AUGUSTUS rannsóknarinnar var að meta öryggi en aðalendapunktur var meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 241 sjúklingi (10,5%) í hópnum sem fékk apixaban og 332 sjúklingum (14,7%) í hópnum sem fékk K-vítamín hemil (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; tvíhliða  $p < 0,0001$  fyrir jafngildi (non inferiority) og  $p < 0,0001$  fyrir yfirburði). Fyrir K-vítamín hemil sýndu viðbótargreiningar á undirhópum samkvæmt TTR að hæsta tíðni blæðinga tengdist lægsta fjórðungsmarki TTR. Tíðni blæðinga var svipuð milli apixabans og hæsta fjórðungsmarks TTR.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 367 sjúklingum (16,1%) í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru og hjá 204 sjúklingum (9,0%) í hópnum sem fékk lyfleysu (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; tvíhliða  $p < 0,0001$ ).

Nánar til tekið, hjá sjúklingum sem fengu apixaban, komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar fram hjá 157 sjúklingum (13,7%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 84 sjúklingum (7,4%) sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu K-vítamín hemil komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar, fram hjá 208 sjúklingum (18,5%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 122 sjúklingum (10,8%) sem fengu lyfleysu.

Önnur meðferðaráhrif voru metin sem aukamarkmið rannsóknarinnar, með samsettum endapunktum. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 541 sjúklingi (23,5%) sem fékk apixaban og hjá 632 sjúklingum (27,4%) sem fengu K-vítamín hemil. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 170 sjúklingum (7,4%) sem fengu apixaban og hjá 182 sjúklingum (7,9%) sem fengu K-vítamín hemil.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 604 sjúklingum (26,2%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 569 sjúklingum (24,7%) sem fengu lyfleysu. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 163 sjúklingum (7,1%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 189 sjúklingum (8,2%) sem fengu lyfleysu.

#### Sjúklingar sem fá rafvendingu

Í EMANATE, opinni fjölsetra rannsókn, tóku þátt 1.500 sjúklingar sem höfðu annaðhvort ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið meðferð minna en 48 klst. áður og var áætlað að setja í rafvendingu vegna gáttatífs sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF). Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá apixaban eða heparín og/eða K-vítamín hemil (VKA) til forvarnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum. Rafvending eða vending með lyfjum fór fram eftir a.m.k. 5 skammta af apixaban 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) eða a.m.k. 2 klst. eftir 10 mg hleðsluskammt (eða 5 mg hleðsluskammt hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) ef þörf var á rafvendingu fyrr. Í apixaban hópnum fengu 342 sjúklingar hleðsluskammt (331 sjúklingur fékk 10 mg skammtinn og 11 sjúklingar fengu 5 mg skammtinn).

Ekkert heilaslag (0%) kom fram í apixaban hópnum ( $n = 753$ ) og 6 (0,80%) heilasög komu fram hjá heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum ( $n = 747$ ; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64). Dauðsföll af öllum

orsökum komu fram hjá 2 sjúklingum (0,27%) í apixaban hópnum og 1 sjúklingi (0,13%) í heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum. Ekkert tilvik um segarek í slagæð var tilkynnt.

Meiriháttar blæðingar og klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 3 (0,41%) og 11 (1,50%) sjúklingum, í þessari röð, í apixaban hópnum, samanborið við 6 (0,83%) og 13 (1,80%) sjúklinga í heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum.

Þessi könnunarrannsókn sýndi sambærilega verkun og öryggi með apixaban og heparín- og/eða VKA-lyfja meðferðarhópnum með tilliti til rafvendingar.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt).

Klíníska rannsóknaráætlunin (AMPLIFY: apixaban borið saman við enoxaparin/warfarín, AMPLYFY-EXT: apixaban borið saman við lyfleysu) var gerð til þess að sýna fram á verkun og öryggi apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY) og viðbótarmeðferð sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 til 12 mánaða meðferð með segavarnarlyfjum gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY-EXT). Báðar rannsóknir voru slembaðar, tvíblindar, alþjóðlegar rannsóknir á samhliða hópum sjúklinga með einkenni nærlægrar (*proximal*) segamyndunar í djúplægum bláæðum eða einkenni lungnasegareks. Allir lykilandapunktur varðandi öryggi og verkun voru metnir af óháðri blindaðri nefnd.

AMPLIFY-RANNSÓKNIN

Í AMPLIFY-rannsókninni voru alls 5.395 sjúklingar slembivaldir til meðferðar með apixabani, 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 7 daga, og því næst apixabani, 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 6 mánuði, eða með enoxaparini, 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag í minnst 5 daga (þar til INR var  $\geq 2$ ) og warfaríni (markbil INR 2,0-3,0) til inntöku í 6 mánuði.

Meðalaldurinn var 56,9 ár og 89,8% slembuðu sjúklinganna höfðu tilefnislaust bláæðasegarek.

Hjá þeim slembivöldu sjúklingum sem fengu warfarín var meðaltími innan meðferðarbils (INR 2,0-3,0) 60,9%. Apixaban sýndi minnkun endurtekinna einkenna bláæðasegareks eða dauðsfalla tengdum bláæðasegareki fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs tíma innan lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var hlutfallsleg áhætta fyrir apixaban í samanburði við enoxaparin/warfarín 0,79 (95% CI 0,39; 1,61).

Rannsóknin leiddi í ljós að apixaban var ekki síðra en enoxaparin/warfarín varðandi samanlagðan aðalendapunkt við mat á endurteknum einkennum bláæðasegareks (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegarek sem ekki veldur dauða) eða dauðsföllum af völdum bláæðasegareks (sjá töflu 10).

**Tafla 10: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-rannsókninni**

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfarín N=2.635 n (%)</b>	<b>Hlutfallsleg áhætta (95% CI)</b>
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Segamyndun í djúplægum bláæðum	20 (0,7)	33 (1,2)	
Lungnasegarek	27 (1,0)	23 (0,9)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	12 (0,4)	15 (0,6)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki eða dauðsföll af öllum orsökum	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfarín N=2.635 n (%)</b>	<b>Hlutfallsleg áhætta (95% CI)</b>
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
Bláæðasegarek, dauðsföll tengd bláæðasegareki eða meiriháttar blæðingar	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Ekki síðra í samanburði við enoxaparin/warfarín (p-gildi <0,0001)

Samræmi var milli verkunar apixaban í upphafsmeðferð við bláæðasegareki hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lungnasegareki [hlutfallsleg áhætta 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] eða segamyndun í djúplægum bláæðum [hlutfallsleg áhætta 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Verkun hjá undirhópum, þ.m.t. eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli (BMI), nýrnastarfsemi, lungnasegareksstuðlum, staðsetningu segamyndunar í djúplægum bláæðum og fyrri notkun heparíns í æð, reyndist svipuð hjá öllum hópum.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar. Rannsóknin sýndi að apixaban hafði tölfræðilega yfirburði yfir enoxaparin/warfarín [hlutfallsleg áhætta 0,31, 95% öryggismörk (0,17; 0,55), P-gildi <0,0001] (sjá töflu 11).

**Tafla 11: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-rannsókninni**

	<b>Apixaban N=2.676 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ Warfarín N=2.689 n (%)</b>	<b>Hlutfallsleg áhætta (95% CI)</b>
Meiriháttar	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Meiriháttar + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Minniháttar	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Allar	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Mat á meiriháttar blæðingum og kínískt mikilvægum blæðingum (clinically relevant non-major bleeding, CRNM) hvar sem var í líkamanum var klínískt mikilvægar blæðingar (clinically relevant non-major bleeding, CRNM) var almennt lægra hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk enoxaparin/warfarín. Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fram hjá 6 (0,2%) sjúklingum sem fengu apixaban og 17 (0,6%) sjúklingum sem fengu enoxaparin/warfarín.

#### AMPLIFY-EXT-RANNSÓKNIN

Í AMPLIFY-EXT-rannsókninni fengu samtals 2.482 slembivaldir sjúklingar meðferð með 2,5 mg apixaban til inntöku tvisvar á sólarhring, 5 mg apixaban til inntöku tvisvar á sólarhring eða lyfleysu í 12 mánuði, að lokinni 6 til 12 mánaða upphafsmeðferð með segavarnarlyfi. Alls 836 (33,7%) sjúklinganna höfðu tekið þátt í AMPLIFYrannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í AMPLIFY-EXT-rannsókninni.

Meðalaldurinn var 56,7 ár og 91,7% slembivöldu sjúklinganna höfðu fengið bláæðasegarek sem kom fram án áreitiss.

Rannsóknin leiddi í ljós að báðar skammtastærðirnar af apixaban sýndu tölfræðilega betri árangur en lyfleysa varðandi aðalendapunkt einkenna endurtekens bláæðasegareks (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegareki sem ekki veldur dauða) eða dauðsföllum af öllum orsökum (sjá töflu 12).



**Tafla 12: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni**

	Apixaban	Apixaban	Lyfleysa (N=829)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll af öllum orsökum	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>
Segamynd- un í djúp- lægum bláæðum*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Lungna- segarek*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Dauðsföll af öllum orsökum	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Lungnasegarek sem ekki veldur dauða <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> p-gildi < 0,0001

\* Hjá sjúklingum með fleiri en eitt tilvik sem leiddu til samsetts endapunktur var aðeins tilkynnt um fyrsta tilvikði (t.d. ef þátttakandi fékk bæði segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek var aðeins tilkynnt um segamyndun í djúplægum bláæðum)

<sup>†</sup> Einstakir þátttakendur upplifðu hugsanlega fleiri en eitt tilvik og gætu því fallið undir báða flokkana

Verkun apixabans sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hélst hjá öllum undirflokkum, bæði eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar á meðferðartímabilinu. Rannsóknin sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu hvorn styrkleikann sem er af apixaban og þeim sem fengu lyfleysu. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga + CRNM, minniháttar blæðinga og allra blæðinga milli meðferðarhópsins sem fékk 2,5 mg af apixabani tvisvar á dag og þeim sem fékk lyfleysu (sjá töflu 13).

**Tafla 13: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni**

	Apixaban	Apixaban	Lyfleysa (N=826)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Apix. 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Meiriháttar	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Lyfleysa</b>	<b>Hlutfallsleg áhætta (95% CI)</b>	
Meiriháttar + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minniháttar	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Allar	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fyrir hjá einum (0,1%) sjúklingi sem fékk 5 mg skammt af apixaban tvisvar á dag, engum sjúklingi sem fékk 2,5 mg skammt af apixaban tvisvar á dag og einum (0,1%) sjúklingi sem fékk lyfleysu.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á apixabani hjá einum eða fleiri undirhópum barna við segareki í bláæðum og slagæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Nýting apixabans er u.þ.b. 50% eftir skammta allt að 10 mg. Apixaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) 3-4 klst. eftir töflunntöku. Samtímis fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né  $C_{max}$  eftir 10 mg skammt. Apixaban má taka með eða án matar.

Lyfjahvörf apixabans eru línuleg við hlutfallslega skammtaaukningu í útsetningu fyrir skömmtum til inntöku allt að 10 mg. Við skammta  $\geq 25$  mg sýnir apixaban sundrað takmarkað frásog með minnkuðu aðgengi. Gildi útsetningar apixabans sýna lítinn til miðlungsmikinn breytileika eða ~20% frávikshlutfall (coefficient of variation, CV) hjá sama einstaklingi og ~30% frávikshlutfall milli einstaklinga.

Eftir gjöf á 10 mg af apixabani til inntöku sem 2 muldar 5 mg töflur sem leystar voru upp í 30 ml af vatni, var útsetningin sambærileg við útsetningu eftir gjöf á 2 heilum 5 mg töflur til inntöku. Eftir gjöf á 10 mg af apixabani til inntöku sem 2 muldar 5 mg töflur með 30 g af eplamauki, var  $C_{max}$  og AUC 21% og 16% lægra, samanborið við gjöf á 2 heilum 5 mg töflum. Minnkun á útsetningu er ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Eftir gjöf á muldri 5 mg apixaban töflu sem leyst var upp í 60 ml af 5% glúkósalausn og gefið í gegnum magaslöngu, var útsetningin sambærileg við útsetningu sem fram kom í öðrum klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu skammt með stakri 5 mg apixaban töflu til inntöku.

Í ljósi hins fyrirsjáanlegu, skammtaháðu, lyfjavarfafræðilegu einkenna apixabans, gilda niðurstöður úr gerðum rannsóknum á aðgengi fyrir minni apixaban skammta.

### Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 87%. Dreifingarrúmmál ( $V_{ss}$ ) er u.þ.b. 21 lítri.

### Umbrot og brotthvarf

Brotthvarfsleiðir apixabans eru margar. Af gefnum apixaban skammti hjá mönnum endurheimtist u.þ.b. 25% sem umbrotsefni, meirihlutinn í hægðum. Útskilnaður apixabans um nýru er u.þ.b. 27% af heildarútskilnaði. Viðbótarbrotthvarf með galli kom fram í klínískum rannsóknum og beinu brotthvarfi um þarma í rannsóknum sem ekki voru klínískar.

Heildarúthreinsun apixabans er um 3,3 l/klst. og helmingunartími u.þ.b. 12 klst.

Helstu leiðir umbrots eru o-metýlsvipting og hydroxýltenging við 3-oxopiperidiny hlutann. Apixaban umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 með litlu framlagi frá CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, og 2J2. Óbreytt apixaban er mikilvægasta lyfjatengda efnið í plasma hjá mönnum með engin virk umbrotsefni í blóði til staðar. Apixaban er hvarfefni flutningspróteinsins P-gp (P-glýkópróteins) og Bcrp (breast cancer resistance protein).

### Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á hámarksþéttni apixabans. Aukning varð á útsetningu fyrir apixabani sem samsvarar skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínínúthreinsun. Hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51-80 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) var plasmáþéttni apixabans (AUC) 16%, 29% og 44% aukin, talið í réttari röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega kreatínínúthreinsun. Skert nýrnastarfsemi hafði engin augljós áhrif á sambandið á milli þéttni apixabans í plasma og virkni gegn storkupætti Xa.

Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD, end-stage renal disease) jókst AUC fyrir apixaban um 36% þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani strax eftir blóðskilun, samanborið við niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun sem hófst tveimur klukkustundum eftir gjöf á stökum 5 mg skammti af apixabani minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá þessum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, en það samsvarar úthreinsun um 18 ml/mín. á apixabani með skilun. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að ráða bót á ofskömmtun á apixabani.

### Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem 8 einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi, Child Pugh A skor 5 (n = 6) eða 6 (n = 2) og 8 einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi, Child Pugh B skor 7 (n = 6) eða 8 (n = 2), voru bornir saman við heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi, urðu engar breytingar eftir stakskammt á lyfjahvörfum og lyfhrifum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Breytingar á virkni gegn þætti Xa og INR voru sambærilegar milli einstaklinga með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga.

### Aldraðir

Plasmáþéttni hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára) var hærri en plasmáþéttni hjá yngri sjúklingum, meðalgildi AUC var u.þ.b. 32% hærri en enginn munur var á  $C_{max}$ .

### Kyn

Útsetning fyrir apixabani var u.þ.b. 18% hærri hjá konum en körlum.

### Þjóðerni og kynþáttur

Í I. stigs rannsókn kom enginn mikilvægur munur fram á lyfjahvörfum milli hvíttra, asískra og svartra/afrísk-amerískra einstaklinga. Niðurstöður þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu apixaban voru almennt í samræmi við niðurstöðurnar úr I. stigs rannsókninni.

### Líkamsþyngd

Samanborið við útsetningu fyrir apixabani hjá einstaklingum með líkamsþyngd á bilinu 65 til 85 kg, tengdist líkamsþyngd > 120 kg u.þ.b. 30% minni útsetningu og líkamsþyngd < 50 kg u.þ.b. 30% meiri útsetningu.

### Lyfjahvörf/lyfhrif samband

Lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið milli plasmabéttni apixabans og nokkurra endapunkta varðandi lyfhrif (virkni gegn storkupætti Xa, INR, PT, aPTT) hefur verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (0,5-50 mg). Sambandið á milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkupætti Xa er best lýst með línulegu líkani. Lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið sem sást hjá sjúklingum sem fengu apixaban voru í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, frjósemi og þroska fósturvísis-fósturs og eituráhrifa á ungvíði.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var yfirleitt um áhrif á lyfhrif apixabans á blóðstorku að ræða. Í rannsóknum á eiturverkunum komu lítil sem engin áhrif á blæðingarhneigð í ljós. Þar sem þetta getur verið vegna minna næmis tegunda í forklínísku rannsóknunum samanborið við hjá mönnum, skal engu að síður túlka þessar niðurstöður með varúð þegar þær eru heimfærðar upp á menn.

Í rottumjólk fannst hátt hlutfall miðað við plasmabéttni hjá móður ( $C_{max}$  u.þ.b. 8, AUC u.þ.b. 30), hugsanlega vegna virks flutnings í mjólkina.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni:

Laktósi  
Sellulósi, örkristallaður  
Natríumkroskarmellósi  
Natríumlaurýlsúlfat  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð:

Hýprómellósi  
Laktósaeinhýdrat  
Títantvíoxíð (E171)  
Tríacetín  
Gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVdC-álþynnur fást með 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, og 200 filmuhúðuðum töflum.

PVC/PVdC-álþynnur fást í götuðum stakskammta þynnum með 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmuhúðaðri töflu.

HDPE glas með skrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem inniheldur 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júlí 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. HEITI LYFS

Apixaban Accord 5 mg filmuhúðuð tafla

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 103,95 mg laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Bleik, sporöskjulaga, tvíkúpt og filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 9,8 mm að lengd og 5,2 mm að breidd, þrykkt með „IU2“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur  $\geq 75$  ára, háþrýsting, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur  $\geq$  II).

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 fyrir sjúklinga með lungnasegarek og kvikult blóðfræðilegt ástand).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

#### Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf)

Ráðlagður skammtur af apixaban er 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring.

#### Skammtaminnkun

Ráðlagður skammtur af apixaban er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif tengt lokusjúkdómi (NVAf) og a.m.k. tvo eftirtalinna þátta: aldur  $\geq 80$  ára, líkamsþyngd  $\leq 60$  kg eða kreatínín í sermi  $\geq 1,5$  mg/dl (133 míkromól/l).

Meðferðin er til langframa.

#### Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt)

Ráðlagður skammtur af apixaban til meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferðar við lungnasegareki er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, en eftir það 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Samkvæmt fyrirliggjandi meðferðarleiðbeiningum ætti takmörkuð tímalengd meðferðar (ekki skemmri en 3 mánuðir) að byggja á skammvinnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka, rúmlegu).

Ráðlagður skammtur af apixaban sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki er 2,5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Þegar lyfið er ætlað sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki ætti að hefja meðferð með 2,5 mg skammti tvisvar á sólarhring að lokinni 6 mánaða meðferð með apixaban með skammtastærðinni 5 mg tvisvar á sólarhring, eða meðferð með öðru segavarnarlyfi, eins og fram kemur í töflu 1 hér að neðan (sjá einnig kafla 5.1)

**Tafla 1: Skammtaráðleggingar (meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt))**

	Skammtaáætlun	Hámarks dagskammtur
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	10 mg tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana	20 mg
	eftir það 5 mg tvisvar á sólarhring	10 mg
Forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki	2,5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg

Tímalengd heildarmeðferðar skal vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi meðferðar og hættu á blæðingum (sjá kafla 4.4).

#### Gleymdir skammtar

Er skammtur gleymist skal taka Apixaban Accord án tafar og halda síðan áfram með inntöku tvisvar á sólarhring eins og áður.

#### Skipt um lyf

Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar eða öðrum segavarnarlyfjum til inntöku yfir í Apixaban Accord (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt (sjá kafla 4.5). Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis.

#### *Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Apixaban Accord*

Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Apixaban Accord á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Apixaban Accord þegar INR-gildi (international normalised ratio) er orðið < 2.

#### *Skipt úr Apixaban Accord yfir í meðferð með K-vítamín hemli*

Þegar skipt er um meðferð úr Apixaban Accord í K-vítamín hemli (VKA) á að halda áfram að nota Apixaban Accord í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Apixaban Accord og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Apixaban Accord er tekinn. Halda á áfram að nota Apixaban Accord og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið  $\geq 2$ .

#### Aldraðir

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp) og meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) – Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) – Ekki er þörf á aðlögun skammta nema að uppfylltum skilyrðum um skammtaminnkun (sjá *Skammtaminnkun* í byrjun kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi gilda eftirfarandi ráðleggingar:



- til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum, til meðferðar við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTÉt) er ekki þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) sem hafa kreatínín í sermi  $\geq 1,5$  mg/dl (133 míkromól/l) og eru  $\geq 80$  ára eða með líkamsþyngd  $\leq 60$  kg, ætti að gefa minni skammt eins og lýst er hér að ofan. Ef ekki eru aðrar forsendur fyrir skammtaminnkun (aldur, líkamsþyngd) er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.4 og 5.2):

- sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTÉt) skal nota apixaban með varúð;

- sem forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF), sjúklingar ættu að fá minni skammtinn af apixaban, eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixaban hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $< 15$  ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixaban hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Skert lifrarstarfsemi

Apixaban Accord er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A eða B). Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð gildi lifrarensíma með alanín amínótransferasa (ALT)/aspartat amínótransferasa (AST)  $>2$  föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín  $\geq 1.5$  föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun Apixaban Accord hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Apixaban Accord er hafin.

#### Líkamsþyngd

Meðferð við bláæðasegareki – Ekki er þörf á að aðlagaskammta (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) – Ekki er þörf á að aðlaga skammta nema skilyrði til þess séu fyrir hendi (sjá *Skammtaminnkun* fremst í kafla 4.2).

#### Kyn

Ekki er þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

#### Sjúklingar sem fara í brennsluadgerð með hjartaþræðingu (gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum)

Sjúklingar mega halda áfram apixaban meðferð meðan þeir eru í brennsluadgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

#### Sjúklingar sem fá rafvendingu

Hefja má apixaban meðferð eða halda henni áfram hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum sem gætu þurft að fá rafvendingu.

Hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með segavarnarlyfjum skal íhuga að útiloka blóðsega í vinstri gátt með því að styðjast við myndgreiningu (t.d. með hjartaómun um vélinda (TEE) eða tölvusneiðmyndatöku (CT)) fyrir rafvendingu, í samræmi við venjubundnar klínískar leiðbeiningar.

Hjá sjúklingum sem eru að hefja apixaban meðferð skal gefa 5 mg tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) fyrir rafvendingu til að tryggja viðunandi segavörn (sjá kafla 5.1). Minnka skal skammtagjöf í 2,5 mg apixaban tvisvar á dag í minnst 2,5 daga (5 staka skammta) ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan).

Ef þörf er á rafvendingu áður en hægt er að gefa 5 skammta af apixaban, skal gefa 10 mg hleðsluskammt og síðan 5 mg tvisvar á sólarhring. Minnka skal skammtaáætlunina í 5 mg hleðsluskammt og síðan 2,5 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingurinn uppfyllir skilyrði fyrir skammtaminnkun (sjá kaflana *Skammtaminnkun* og *Skert nýrnastarfsemi* hér að ofan). Gjöf hleðsluskammts skal fara fram a.m.k. 2 klst. fyrir rafvendingu (sjá kafla 5.1).

Hjá öllum sjúklingum sem fá rafvendingu skal, áður en rafvending er gerð, staðfesta að sjúklingurinn hafi tekið apixaban eins og mælt er fyrir um. Ákvörðun um upphaf og tímalengd meðferðar skal taka mið af viðurkenndum leiðbeinandi ráleggingum um segavarnarmedferð hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu.

#### *Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) og brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)*

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um meðferð með apixabani í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum þegar það er notað samhliða lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun eftir að blæðingarstöðvun hefur verið náð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Apixaban Accord hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Lyfjagjöf*

Til inntöku.

Apixaban Accord á að gleypa með vatni, með eða án matar.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflurnar heilar, má mylja Apixaban Accord töflurnar og blanda í vatn, 5% glúkósalausn eða eplasafa eða við eplamauk og gefa strax til inntöku (sjá kafla 5.2). Að öðrum kosti má mylja Apixaban Accord töflurnar og blanda í 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn og gefa strax um magaslöngu (sjá kafla 5.2).

Muldar Apixaban Accord töflur eru stöðugar í vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa og eplamauki í allt að 4 klst.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk blæðing sem hefur klíníska þýðingu.
- Lifransjúkdómar sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 5.2).
- Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingarhættu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga,

nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila.

- Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran, o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.2), ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Blæðingarhætta

Fylgjast þarf náð með sjúklingum sem taka apixaban með tilliti til vísbendinga um blæðingar, líkt og gert er varðandi önnur segavarnarlyf. Ráðlegt er að nota lyfið með varúð ef um aukna blæðingarhættu er að ræða. Hætta skal gjöf apixabans ef alvarleg blæðing kemur fram (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Þó ekki sé þörf á að fylgjast reglulega með útsetningu við meðferð með apixaban, getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkupætti Xa verið gagnleg í undantekningartilvikum, þar sem vitneskja um útsetningu fyrir apixaban getur auðveldað klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmtun og við bráðaskurðaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Efni sem snýr við virkni apixabans gegn storkupætti Xa er fánlegt.

##### Milliverkun við önnur lyf sem hefur áhrif á blóðstorknun

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun apixabans og blóðflöguhemjandi lyfja eykur blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eiga að fá samtímis meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalin endurupptökuhæmlum (SNRI), eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þ.m.t. asetýlsalisýlsýru.

Ekki á að nota önnur lyf sem hamla samloðun blóðflagna samhliða apixabani eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með gáttatíf og kvilla sem krefjast meðferðar með einu eða tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna ber að meta vandlega hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu áður en slík meðferð er veitt samhliða meðferð með Apixaban Accord.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með gáttatíf jók samhliða notkun asetýlsalisýlsýru (asperíns) hættu á meiriháttar blæðingum hjá sjúklingum sem fengu apixaban úr 1,8% á ári í 3,4% á ári og jók blæðingarhættu hjá sjúklingum sem fengu warfarín úr 2,7% á ári í 4,6% á ári. Í rannsókninni var takmörkuð (2,1%) notkun samhliða meðferðar með tveimur lyfjum gegn virkni blóðflagna (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn tóku þátt sjúklingar með gáttatíf með brátt kransæðaheilkenni og/eða sem gengust undir kransæðavíkkun og áætlað var að veita meðferð með P2Y12 hemli, með eða án asetýlsalisýlsýru og segavarnarlyfi til inntöku (annaðhvort apixabani eða K-vítamín hemli (VKA)) í 6 mánuði. Samhliðanotkun asetýlsalisýlsýru jók hættu á meiriháttar blæðingum eða klínískt mikilvægum blæðingum sem ekki voru meiriháttar (Clinically Relevant Non-Major, CRNM), samkvæmt ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með apixabani úr 16,4% á ári í 33,1% á ári (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn á sjúklingum í mikilli áhættu eftir brátt kransæðaheilkenni, sem einkennast af mörgum samhliða hjartakvillum og öðrum kvillum og fengu asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru og

clopidogrel saman, var tilkynnt um marktækt aukna hættu á meiriháttar blæðingum samkvæmt ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) hjá sjúklingum sem fengu apixaban (5,13% á ári) borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (2,04% á ári).

#### Notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi

Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun segaleysandi lyfja til meðferðar við bráðu blóðþurrðarslagi hjá sjúklingum sem fengu apixaban.

#### Sjúklingar með gervihjartalokur

Öryggi og verkun apixabans hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gervihjartalokur, með eða án gáttatífs. Því er ekki mælt með notkun apixabans hjá þeim hópi.

#### Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. apixaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

#### Skurðaðgerðir og önnur ífarandi inngríp

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 48 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngríp ef þeim fylgir mikil eða miðlungi mikil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngríp þar sem ekki er hægt að útiloka líkur á klínískt mikilvægri blæðingu eða blæðingarhætta er óásættanleg.

Hætta á notkun apixabans a.m.k. 24 klukkustundum fyrir valkvæðar skurðaðgerðir eða ífarandi inngríp ef þeim fylgir lítil blæðingarhætta. Þar á meðal eru inngríp þar sem gera má ráð fyrir að blæðing, ef til hennar kemur, verði í lágmarki, valdi ekki hættu vegna staðsetningar sinnar eða auðvelt sé að hafa hemil á henni.

Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð eða ífarandi inngrípi ber að gæta viðeigandi varúðar og taka tillit til aukinnar blæðingarhættu. Meta ber blæðingarhættu í samhengi við nauðsyn inngrípsins.

Hefja á meðferð með apixabani eins fljótt og auðið er á ný eftir ífarandi inngríp eða skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og fullnægjandi stöðvun blæðinga hafi tekist (upplýsingar um rafvendingu eru í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem gangast undir brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs, er ekki þörf á að hætta gjöf apixabans (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Tímabundin stöðvun meðferðar

Hætta á segamyndun hjá sjúklingum eykst ef hætt er að nota segavarnarlyf, þ.m.t. apixaban, vegna virkrar blæðingar, valkvæðrar skurðaðgerðar eða annarra ífarandi inngrípa. Forðast ætti hlé á meðferð, en ef nauðsynlegt reynist að gera hlé á segavarnarmedferð með apixabani af einhverjum ástæðum á að hefja hana á ný eins fljótt og kostur er.

#### Sjúklingar með lungnasegarek sem einnig eru með óstöðugt blóðflæði eða sjúklingar sem þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum

Ekki er mælt með notkun Apixaban Accord í stað ósundurgreinds (unfractionated) heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek, sem einnig eru með hvikult blóðaflræðilegt ástand eða þurfa að gangast undir segasundrun eða blóðreksnám úr lungum, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi apixabans við slíkar klínískar aðstæður.

#### Sjúklingar með virkt krabbamein

Sjúklingar með virkt krabbamein geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum og blæðingum. Þegar apixaban er íhugað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum eða við lungnasegareki hjá

sjúklingum með krabbamein þarf að fara fram vandlegt mat á ávinningi samanborið við áhættu (sjá einnig kafla 4.3).

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til aukinnar þéttni apixabans hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) sem getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, sem meðferð við lungnasegareki og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt) skal nota apixaban með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) ættu sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15–29 ml/mín.) og sjúklingar með kreatínín í sermi  $\geq 1,5$  mg/dl (133 míkrómól/l) sem eru  $\geq 80$  ára eða vega  $\leq 60$  kg að fá minni skammta af apixaban, 2,5 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Hvorki er klínísk reynsla af notkun apixaban hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $< 15$  ml/mín., né hjá sjúklingum í skilun, og því er ekki mælt með notkun apixaban hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Aldraðir

Hættan á blæðingu kann að aukast með aldrinum (sjá kafla 5.2).

Einnig skal gæta varúðar við samhliða gjöf apixabans og asetýlsalisýlsýru hjá öldruðum vegna hugsanlega aukinnar blæðingarhættu.

#### Líkamsþyngd

Lág líkamsþyngd ( $< 60$  kg) getur aukið hættu á blæðingum (sjá kafla 5.2).

#### Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi:

Apixaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist blóðstorkukvilla og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarástarfsemi (Child Pugh A eða B) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarárensím ALAT/ASAT  $> 2$  föld eðlileg efri mörk eða heildar bilirúbín  $\geq 1.5$  föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota apixaban með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Framkvæma skal mælingar á lifrarástarfsemi áður en meðferð með apixabani er hafin.

#### Milliverkanir við cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glýkóprótein (P-gp) hemla

Ekki er mælt með gjöf apixabans hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum, t.d. azól-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir). Þessi lyf geta aukið útsetningu fyrir apixabani tvöfalt (sjá kafla 4.5) eða meira ef viðbótarþættir sem auka útsetningu fyrir apixabani eru fyrir hendi (t.d. alvarlega skert nýrnastarfsemi).

#### Milliverkun við CYP3A4 og P-gp virkja

Samtímis notkun apixabans með öflugum CYP3A4 og P-gp virkjum (t.d. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur leitt til ~50% minni útsetningar fyrir apixabani. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með hjartatif, kom fram minnkuð verkun og aukin hættu á blæðingu samhliða notkun apixaban og sterkra örva, bæði CYP3A4 og P-gp, samanborið við notkun apixabans eins og sér.

Fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með bæði öflugum CYP3A4 virkja og P-gp virkja eiga eftirfarandi ráðleggingar við (sjá kafla 4.5):

A. - sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki ætti að nota apixaban með varúð.

B. - við meðferð á segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferð á lungnasegareki ætti ekki að nota apixaban þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg.

#### Rannsóknaniðurstöður

Apixaban hefur áhrif á storkupróf [t.d. prótrombín tíma (PT), INR og virkjuðum tromboplastín tíma (aPTT)] eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru litlar og breytileiki þeirra var mikill (sjá kafla 5.1).

#### Upplýsingar um hjálparefni

Apixaban Accord inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf apixabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring), sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, leiddi til tvöfaldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir apixaban.

Notkun apixabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum (sjá kafla 4.4) eins og azol-lyfjum við sveppasýkingum (t.d. ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) og HIV próteasahemlum (t.d. ritonavir) (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem ekki eru öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp (t.d. amíodarón, klaritrómýcín, diltíazem, flúcónazól, naproxen, kínidín, verapamíl) geti aukið plasmabéttni apixabans lítilsháttar. Ekki er þörf á að aðlaga skammta apixabans þegar lyfið er gefið samtímis lyfjum sem eru ekki öflugir hemlar bæði CYP3A4 og P-gp. Til dæmis diltiazem (360 mg einu sinni á sólarhring) sem talinn er meðalöflugur CYP3A4 hemill og veikur P-gp hemill, leiddi t.d. til 1,4 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á  $C_{max}$  fyrir apixaban. Naproxen (500 mg stakur skammtur) sem hamlar P-gp en ekki CYP3A4, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir apixaban. Klaritrómýcín (500 mg tvisvar á dag) sem hamlar P-gp og er öflugur hemill CYP3A4, leiddi til 1,6 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir apixaban.

#### CYP3A4 og P-gp virkjar

Samtímis gjöf apixabans með rifampicini, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi, leiddi til u.þ.b. 54% lækkunar á meðalgildum AUC og 42% lækkunar á meðalgildum  $C_{max}$  fyrir apixaban. Samtímis notkun apixabans með öðrum öflugum CYP3A4 og P-gp örvum (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða jóhannesarjurt) getur einnig leitt til minnkaðrar þéttni apixabans í plasma. Ekki þarf að gera breytingar á skammtastærðum apixaban við samhliða meðferð með slíkum lyfjum, en fyrir sjúklinga sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum ætti að nota apixaban með varúð sem forvörn gegn heilaslagi eða segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki. Ekki er mælt með notkun apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki fyrir sjúklinga sem fá samtímis altæka meðferð með öflugum CYP3A4 og P-gp örvum þar sem verkun lyfsins gæti verið ónóg (sjá kafla 4.4).

### Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf. sértækir serótónín endurupptökuhемlar/serótónín-noradrenalín endurupptökuhемlar og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna aukinnar blæðingarhættu á ekki að veita samtímis meðferð með neinu öðru segavarnarlyfi nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða ef ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs standur (sjá kafla 4.3).

Eftir samtímis gjöf enoxaparíns (40 mg stakur skammtur) og apixabans (5 mg stakur skammtur) komu samanlögð áhrif á virkni gegn storkuþætti Xa fram.

Milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa og lyfhrifa voru ekki augljósar þegar apixaban var gefið samtímis asetýlsalisýlsýru 325 mg einu sinni á sólarhring.

Þegar apixaban var gefið samtímis clopidogreli (75 mg einu sinni á sólarhring) eða í samsetningunni clopidogrel 75 mg og asetýlsalisýlsýra 162 mg einu sinni á sólarhring, eða með prasugreli (60 mg og svo 10 mg einu sinni á sólarhring), í I. stigs rannsóknum kom ekki fram umtalsverða aukningu á blæðingartíma á hefðbundnum prófunum á blæðingartíma, eða frekari hömlun á samloðun blóðflagna samanborið við gjöf blóðflöguhemjandi lyfja án apixabans. Aukning á storkuprófum (PT, INR og aPTT) var í samræmi við áhrif apixabans eins sér.

Naproxen (500 mg) sem er P-gp hemill leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildum AUC og 1,6 faldrar aukningar á meðalgildum  $C_{max}$  fyrir apixaban. Samsvarandi aukning á storkuprófum sást fyrir apixaban. Engar breytingar sást á áhrifum naproxens á arachidonic sýru-örvaða samloðun blóðflagna og engin lenging á blæðingartíma sem hafði klíníska þýðingu, eftir samtímis gjöf apixabans og naproxens.

Þrátt fyrir þessar niðurstöður getur lyfhrifasvörun verið greinilegri hjá sumum einstaklingum þegar blóðflöguhemjandi lyf eru gefin ásamt apixibani. Gæta skal varúðar við notkun apixabans þegar lyfið er notað samtímis sértækum serótónín endurupptökuhемlum/serótónín-noradrenalín endurupptökuhемlum, bólgueyðandi gigtarlyfjum, asetýlsalisýlsýru og/eða P2Y12 hemlum þar sem slík lyf auka yfirleitt blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun samtímis öðrum lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna (eins og GPIIb/IIIa viðtakahemlum, dipyridamoli, dextrani eða sulfinpyrazoni) eða segaleysandi efnun. Þar sem slík lyf auka blæðingarhættu er notkun þeirra samtímis apixabani ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

### Samtímis meðferð með öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa sást þegar apixaban var gefið samtímis atenololi eða famotidini. Samtímis gjöf apixabans 10 mg með atenololi 100 mg hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apixabans. Eftir gjöf lyfjanna tveggja samtímis, voru meðalgildi AUC 15% lægri og meðalgildi  $C_{max}$  18% lægri fyrir apixaban en þegar það var gefið eitt sér. Gjöf apixabans 10 mg með famotidini 40 mg hafði engin áhrif á AUC eða  $C_{max}$  fyrir apixaban.

### Áhrif apixabans á önnur lyf

Apixaban rannsóknir *in vitro* sýndu engin hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eða CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) og væg hamlandi áhrif á virkni CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) í þéttni sem er marktækt meiri en hámarksplasmaþéttni sem sést hefur hjá sjúklingum. Apixaban örvaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 við þéttni allt að  $20 \mu M$ . Því er ekki gert ráð fyrir að apixaban breyti útskilnaði umbrotsefna lyfja sem eru gefin samtímis og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Apixaban hamlar ekki marktækt P-gp.

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum hafði apixaban ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf digoxins, naproxens eða atenolols, eins og lýst er hér fyrir neðan.

### *Digoxin*

Samtímis gjöf apixabans (20 mg einu sinni á sólarhring) og digoxins (0,25 mg einu sinni á sólarhring), sem er hvarfefni P-gp, hafði engin áhrif á AUC og  $C_{max}$  fyrir digoxin. Þess vegna hamlar apixaban ekki P-gp miðluðum hvarfefnaflutningi.

### *Naproxen*

Samtímis gjöf apixabans stakskammts (10 mg) og naproxens (500 mg), sem er algengt bólgueyðandi gigtarlyf, hafði engin áhrif á AUC og  $C_{max}$  fyrir naproxen.

### *Atenolol*

Samtímis gjöf apixabans stakskammts (10 mg) og atenolols (100 mg), sem er algengur beta-blokkari, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atenolols.

### Lyfjakol

Gjöf lyfjakola dregur úr útsetningu fyrir apixaban (sjá kafla 4.9).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun apixabans á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun apixabans á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort apixaban eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að apixaban skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva/gera hlé á apixaban meðferð með tilliti til ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir konuna.

### Frjósemi

Í rannsóknum á dýrum sem fengu apixaban komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Apixaban Accord hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi apixaban hefur verið rannsakað í fjórum III. stigs klínískum rannsóknum sem tóku til yfir 15.000 sjúklinga: yfir 11.000 sjúklinga í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og yfir 4.000 sjúklinga í rannsóknum á meðferð við bláæðasegareki (VTEt), þar sem meðal heildarútsetning var ýmist 1,7 ár eða 221 dagar (sjá kafla 5.1).

Algengar aukaverkanir voru blæðingar, mar, blóðnasir og margúll (sjá sambærilegar aukaverkanir og tíðni eftir ábendingum í töflu 2).

Í rannsóknum á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAf) var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blæðingum með apixaban 24,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín og 9,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við asetýlsalisýlsýru. Í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við warfarín var tíðni meiriháttar blæðinga í meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. blæðing í efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) hjá þeim sem fengu apixaban 0,76% á ári. Tíðni meiriháttar blæðinga í auga samkvæmt ISTH hjá þeim sem fengu apixaban var 0,18% á ári.



Í rannsóknum á VTEt var heildartíðni aukaverkana af apixaban sem tengdust blæðingum 15,6% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við enoxaparin/warfarín og 13,3% í rannsókninni þar sem apixaban var borið saman við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10,000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) fyrir NVAF og VTEt, í þessari röð.

**Tafla 2: Aukaverkanir**

Flokkun eftir líffærum	Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt).
<i>Blóð og eitlar</i>		
Blóðleysi	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>		
Ofnæmi, ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar*
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>		
Heilablæðing <sup>†</sup>	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Augu</i>		
Blæðing í augum (þ.m.t. tárublæðing)	Algengar	Sjaldgæfar
<i>Æðar</i>		
Blæðing, margúll	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur (m.a. lágþrýstingur í tengslum við aðgerð)	Algengar	Sjaldgæfar
Blæðing í kviðarholi	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</i>		
Blóðnasir	Algengar	Algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing frá öndunarvegi	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Meltingarfæri</i>		
Ógleði	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar
Blæðandi gyllinæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing úr munni	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðhægðir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing úr endaþarmi, tannholdsblæðing	Algengar	Algengar
Aftanskinublæðing (retroperitoneal haemorrhage)	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Lifur og gall</i>		
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Forvörn gegn heilaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum með einn eða fleiri áhættuþætti (NVAF)</b>	<b>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTET).</b>
alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði		
Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	Algengar	Algengar
Hækkun á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>		
Húðútbrot	Sjaldgæfar	Algengar
Hárlos	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Regnbogaróði	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		
Blæðing í vöðva	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Nýru og þvagsfæri</i>		
Blóðmiga	Algengar	Algengar
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>		
Óeðlileg blæðing frá leggöngum, blæðing frá þvagsfærum	Sjaldgæfar	Algengar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		
Blæðing á notkunarstað	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		
Leynd blæðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>		
Mar	Algengar	Algengar
Blæðing eftir aðgerðir (m.a. margúll eftir aðgerðir, blæðing úr sárum, blæðing úr æð frá stungustað og blæðing frá holleggssvæði) vætl úr sári, blæðing frá skurðstað (m.a. margúll á skurðstað), blæðing í aðgerð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing frá áverkum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

\*Það voru engin tilvik um útbreiddan kláða í CV185057 (langtímaforvörn gegn bláæðasegreki)

† Hugtakið „heilablæðing“ nær yfir allra blæðingar í höfuðkúpu eða mænu (t.d. blæðingarslag eða blæðingar í gráhyði, hnykli, slegli eða innanbasts).

Líkt og með öðrum segavarnarlyfjum getur notkun apixabans tengst aukinni hættu á leyndum eða sýnilegum blæðingum frá vefjum eða líffærum sem geta valdið blóðleysi í kjölfar blæðingar. Einkenni og alvarleiki eru mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingarinnar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun apixabans getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Ef blæðing á sér stað skal hætta meðferð og rannsaka orsök hennar. Íhuga skal viðeigandi meðferð, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð, blóðgjöf með fersku frosnu plasma eða gjöf efnis sem snýr við virkni hemla gegn storkuþætti Xa.

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli apixaban engum klínískt mikilvægum aukaverkunum þegar það var gefið heilbrigðum einstaklingum til inntöku í skömmtum allt að 50 mg á sólarhring í 3-7 sólarhringa (25 mg tvisvar á sólarhring í 7 sólarhringa eða 50 mg einu sinni á dag í 3 sólarhringa).

Virk lyfjakol drógu úr meðalgildi AUC fyrir apixaban um 50% ef þau voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku og um 27% ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku 20 mg skammts af apixabani hjá heilbrigðum einstaklingum, en höfðu ekki áhrif á  $C_{max}$ . Meðalhelmingumartími apixabans stýttist úr 13,4 klukkustundum ef apixaban var gefið eitt sér í 5,3 klukkustundir ef virk lyfjakol voru gefin 2 klukkustundum eftir inntöku apixabans og 4,9 klukkustundir ef þau voru gefin 6 klukkustundum eftir inntöku. Því kann gjöf virkra lyfjakola að gagnast við meðferð vegna ofskömmtunar apixabans eða inntöku lyfsins fyrir slysi.

Við aðstæður þar sem þörf er á viðsnúningi á segavörn vegna lífshættulegrar eða stjórnlausrar blæðingar, er fánlegt efni sem snýr við virkni hemla gegn storkuþætti Xa (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga gjöf prótrombínfléttuþykkna (PCC) eða raðbrigðastorkuþáttar VIIa. Viðsnúningur á lyfhrifum apixabans, eins og sést á breytingum á greiningu trombínmyndunar, var augljós við lok innrennslis og náði grunnigildi innan 4 klst. eftir upphaf 30 mínútna 4-þátta PCC innrennslis hjá heilbrigðum einstaklingum. Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun 4-þátta PCC lyfja til að stöðva blæðingar hjá einstaklingum sem hafa fengið apixaban. Engin reynsla er enn sem komið er af notkun raðbrigðastorkuþáttar VIIa hjá einstaklingum sem fá apixaban. Íhuga má endurtekna gjöf raðbrigðastorkuþáttar VIIa og stilla skammta með hliðsjón af því hvernig gengur að draga úr blæðingunni.

Íhuga skal að leita ráðgjafar frá sérfræðingi í blóðstorknun, ef framboð er á slíkum, ef upp kemur mikil blæðing.

Blóðskilun minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani til inntöku. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að meðhöndla ofskömmtun á apixabani.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkuþátt Xa, ATC flokkur: B01AF02

#### Verkunarháttur

Apixaban er ætlað til inntöku og er öflugur, afturkræfur, beinn og mjög sértækur hemill á virkniset storkuþáttar Xa. Apixaban hamlar óbundnum og blóðkekkjabundnum storkuþætti Xa og prótrombínasavirkni. Apixaban hefur engin bein áhrif á samloðun blóðflagna en hamlar óbeint samloðun blóðflagna af völdum trombíns. Með því að hamla storkuþætti Xa kemur apixaban í veg fyrir myndun trombíns og segamyndun. Forklínískar rannsóknir með apixaban hjá dýrum hafa sýnt segavarnandi verkun sem kom í veg fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum, í skömmtum sem viðhalda storkukerfi blóðs.

#### Lyfhrif

Lyfhrif apixabans endurspeglast af verkunarhættinum (FXa hömlun). Vegna hömlunar FXa lengir apixaban storkunartíma á storkuprófum t.d. prótrombín tíma (PT), INR (International Normalized

Ratio) og APTT (activated partial thromboplastin time). Breytingar sem koma fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta eru litlar og breytileiki getur verið mikill. Ekki er mælt með þeim til að meta lyfhrif apixabans. Í greiningu á trombínmyndun, dró apixaban úr eigin getu trombíns (endogenous thrombin potential), sem er mælikvarði á trombínmyndun í plasma hjá mönnum.

Apixaban sýnir einnig virkni gegn storkuþætti Xa sem sést greinilega með minnkun á ensímvirkni storkuþáttar Xa í and-Xa prófi (multiple commercial anti-Xa kits) en niðurstöður eru breytilegar á milli prófa. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum eru aðeins til fyrir Rotachrom Heparin chromogenic greiningu. Virkni gegn storkuþætti Xa sýnir náð beint línulegt samband við þéttni apixabans í plasma, sem nær hámarki á sama tíma og hámarksþéttni apixabans í plasma. Sambandið milli plasmþéttni apixabans og virkni gegn storkuþætti Xa er um það bil línulegt yfir breitt skammtabil apixabans.

Tafla 3 hér að neðan sýnir áætlaða útsetningu við jafnvægi og virkni gegn storkuþætti Xa. Hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, sem taka apixaban sem forvörn gegn heillaslagi eða segareki í slagæðum, sýna niðurstöður fram á minna en 1,7-faldan mun á há- og lágstyrk. Hjá sjúklingum sem taka apixaban sem meðferð við segamyndun í bláæðum og lungnasegareki eða forvörn við endurteknum segamyndunum í bláæðum eða lungnasegareki, sýna niðurstöður fram á minna en 2,2-faldan mun á há- og lágstyrk.

**Tafla 3: Áætluð útsetning fyrir apixabani við jafnvægi og virkni gegn þætti Xa**

	Apix. Cmax (ng/ml)	Apix. Cmin (ng/ml)	Mest virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)	Minnsta virkni Apix. gegn þætti Xa (a.e./ml)
Miðgildi [5., 95. hundraðsmark]				
<i>Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæðum: Gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum</i>				
2,5 mg tvisvar á dag*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 (1,0; 3,3)	1,2 (0,51; 2,4)
5 mg tvisvar á dag	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 (1,4; 4,8)	1,5 (0,61; 3,4)
<i>Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki eða forvörn gegn endurteknum segamyndunum í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki</i>				
2,5 mg tvisvar á dag	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg tvisvar á dag	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg tvisvar á dag	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Aðlögun skammta hjá sjúklingum byggir á 2 af 3 skilyrðum fyrir skammtaminnkun í ARISTOTLE-rannsókninni.

Þrátt fyrir að meðferð með apixabani þarfnist ekki reglulegs eftirlits með útsetningu getur magngreining á virkni gegn storkuþætti Xa verið hjálpleg við sérstakar aðstæður, þar sem þekking á útsetningu fyrir apixabani getur hjálpað við klínískar ákvarðanir, t.d. við ofskömmun og bráðaskurðaðgerðir.

### Klínísk verkun og öryggi

#### Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF)

Alls var 23.799 sjúklingum slembraðað í klínískum rannsóknum (ARISTOTLE: apixaban borið saman við warfarín, AVERROES: apixaban borið saman við asetýlsalisýlsýru) og fengu 11.927 þeirra apixaban. Rannsóknirnar voru hannaðar til að sýna fram á verkun og öryggi apixabans sem forvörn gegn heillaslagi og almennu segareki hjá sjúklingum með gáttaflokt sem ekki tengist hjartalokum og einn eða fleiri viðbótaráhættuþætti, svo sem:

- sögu um heillaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA)
- aldur  $\geq 75$  ára
- háþrýsting

- sykursýki
- hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur  $\geq$  II)

#### ARISTOTLE rannsóknin

Í ARISTOTLE rannsókninni var 18.201 sjúklingum slembiraðað til að fá tvíblinda meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [4,7%], sjá kafla 4.2) eða warfarín (markbil INR 2,0-3,0) og fengu sjúklingarnir rannsóknarlyf að meðaltali í 20 mánuði. Meðalaldur var 69,1 ár, meðalskor á CHADS<sub>2</sub>-kvarðanum var 2,1 og 18,9% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Rannsóknin sýndi að tölfræðilega marktækt betri árangur náðist varðandi aðalmælibreytuna, forvörn gegn heilaslagi (blæðingu eða blóðþurrð) og segareks í slagæðum (sjá töflu 4), með apixaban en með warfaríni.

**Tafla 4: Niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með gáttatif í ARISTOTLE rannsókninni**

	Apixaban N=9.120 n (%/ár)	Warfarín N=9.081 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Heilaslag eða segarek í slagæð	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Heilaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Blæðing	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Segarek í slagæðum	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Hjá þeim sjúklingum sem fengu warfarín var meðalhlutfall tíma innan lækningalegs bils (INR 2-3) 66%.

Minni tíðni heilaslaga og segareks í slagæðum sást hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk warfarín fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var áhættuhlutfall fyrir apixaban í samanburði við warfarín 0,73 (95% CI 0,38; 1,40).

Lykil aukaendapunktur voru meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum og voru rannsakaðir samkvæmt fyrirfram skilgreindri forgangsprófunaráætlun til að takmarka heildarumfang höfnunarskekkju (type 1 error) í rannsókninni. Tölfræðilega marktækt betri árangur náðist einnig fyrir lykil aukaendapunktana, meiriháttar blæðingar og dauðsföll af öllum orsökum (sjá töflu 5). Með bættu eftirliti með INR minnkar sýnilegur ávinningur af apixaban borið saman við warfarín varðandi dauðsföll af öllum orsökum.

**Tafla 5: Aukaendapunktur hjá sjúklingum með gáttatif í ARISTOTLE rannsókninni**

	Apixaban N = 9.088 n (%/ár)	Warfarín N = 9.052 n (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
<b>Blæðingar - niðurstöður</b>				
Meiriháttar*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Banvænar	10 (0,06)	37 (0,24)		
Innankúpu	52 (0,33)	122 (0,80)		
Meiriháttar + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Allar	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Aðrir endapunktur</b>				
Dauðsföll af öllum orsökum	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Hjartadrep	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\*Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínísk þýðing ekki mikil (Clinically Relevant Non-Major)

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í ARISTOTLE rannsókninni vegna aukaverkana var 1,8% í hópnum sem fékk apixaban og 2,6% í hópnum sem fékk warfarín.

Niðurstöður varðandi virkni hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS<sub>2</sub>-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við meginniðurstöður varðandi virkni fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

Tíðni meiriháttar blæðinga frá meltingarvegi samkvæmt ISTH (þ.m.t. frá efri hluta meltingarvegar, neðri hluta meltingarvegar og endaparmi) var 0,76%/ári hjá þeim sem fengu apixaban og 0,86%/ári hjá þeim sem fengu warfarín.

Niðurstöður varðandi blæðingar hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. eftir CHADS<sub>2</sub>-skori, aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, sögu um heilaslag eða TIA og sykursýki voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýðið sem tók þátt í rannsókninni.

#### *AVERROES rannsóknin*

Í AVERROES rannsókninni var alls 5.598 sjúklingum, sem að mati rannsakenda hentuðu ekki til meðferðar með K-vítamín hemli, slembiraðað til að fá meðferð með apixabani 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum [6,4%], sjá kafla 4.2) eða asetýlsalisýlsýru. Asetýlsalisýlsýra var gefin einu sinni á dag í skömmtunum 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) eða 324 mg (6.6%), samkvæmt ákvörðun rannsakenda. Sjúklingar fengu rannsóknarlyf að meðaltali í 14 mánuði. Meðalaldur var 69,9 ár, meðalskor á CHADS<sub>2</sub>-kvarðanum var 2,0 og 13,6% sjúklinganna höfðu sögu um heilaslag eða TIA.

Meðal algengar ástæðna fyrir því að sjúklingar hentuðu ekki til meðferðar með K-vítamín hemli í AVERROES rannsókninni voru engin/lítill líkindi til að mæla INR-gildi með tilteknu millibili (42,6%), höfnun sjúklinga á meðferð með K-vítamín hemli (37,4%), CHADS<sub>2</sub> skor = 1 ásamt því að lækur mælti ekki með K-vítamín hemli (21,3%), sjúklingi var ekki treystandi til að fylgja meðferðarleiðbeiningum með K-vítamín hemli (15,0%) og vandamál eða fyrirséð vandamál við að hafa samband við sjúkling vegna áriðandi skammtabreytinga (11,7%).

AVERROES var hætt fyrr en áætlað var samkvæmt ráðleggingu óháðrar gagnaeftirlitsnefndar, vegna skýrra vísbendinga um lækkaða tíðni heilaslags og segareks í slagæðum með ásættanlegu öryggisniði.

Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku í AVERROES rannsókninni vegna aukaverkana var 1,5% í hópnum sem fékk apixaban og 1,3% í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru.

Í rannsókninni sýndi apixaban tölfræðilega marktækt betri árangur varðandi aðalendapunkturinn forvörn gegn heilaslagi (vegna blæðingar, blóðþurrðar eða af ótilgreindri orsök) eða segareki í slagæð (sjá töflu 6), samanborið við asetýlsalisýlsýru.

**Tafla 6: Helstu niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni**

	<b>Apixaban N = 2.807 n (%/ár)</b>	<b>asetýlsalisýlsýra N = 2.791 n (%/ár)</b>	<b>Áhættuhlutfall (95% CI)</b>	<b>p-gildi</b>
Heillaslag eða segarek í slagæð*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Heillaslag				
Blóðþurrð eða ótilgreint	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Blæðing	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Segarek í slagæð	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Heillaslag, segarek í slagæð, blóðþurrðardrep í hjartavöðva eða dauðsföll vegna æðakvilla *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Hjartadrep	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Dauðsföll vegna æðakvilla	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Dauðsföll af öllum orsökum	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Metið samkvæmt forgangsprófunaráætlun sem hönnuð var til að takmarka heildarumfang höfnunarskekku (type I error) í rannsókninni

† Viðbótarmælibreyta.

Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu apixaban og þeim sem fengu asetýlsalisýlsýru (sjá töflu 7).

**Tafla 7: Blæðingartilvik hjá sjúklingum með gáttatif í AVERROES rannsókninni**

	<b>Apixaban N = 2.798 n(%/ár)</b>	<b>asetýlsalisýlsýr a N = 2.780 n (%/ár)</b>	<b>Áhættuhlutfall (95%CI)</b>	<b>p-gildi</b>
Meiri háttar*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Banvænar	5 (0,16)	5 (0,16)		
Innankúpu	11 (0,34)	11 (0,35)		
Meiriháttar + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Allar	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*Meiriháttar blæðingar skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Klínísk þýðing ekki mikil (Clinically Relevant Non-Major)

*Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) með brátt kransæðaheilkenni (ACS) og/eða sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI)*

Í rannsókninni AUGUSTUS, sem var opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn með 2 x 2 þáttasniði (factorial sign), tóku þátt 4.614 sjúklingar með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum sem voru með brátt kransæðaheilkenni (43%) og/eða gengust undir kransæðavíkkun (56%). Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með P2Y12 hemli (clopidogrel: 90,3%) sem ávísað var í samræmi við hefðbundna meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað allt að 14 dögum eftir bráða kransæðaheilkennið og/eða kransæðavíkkun til að fá annaðhvort apixaban 5 mg tvisvar á dag (2,5 mg tvisvar á dag ef tvö eða fleiri af skilyrðum um skammtaminnkun voru uppfyllt; 4,2% fengu minni skammt) eða K-vítamín hemil og annaðhvort asetýlsalisýlsýru (81 mg einu sinni á dag) eða lyfleysu. Meðalaldurinn var 69,9 ára, 94%

slembiraðaðra sjúklinga voru með CHA2DS2-VASc stig > 2 og 47% voru með HAS-BLED stig > 3. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá K-vítamín hemil var hlutfall TTR (time in therapeutic range) (INR 2-3) 56%, þar sem 32% tímans var undir TTR og 12% tímans var yfir TTR.

Aðalmarkmið AUGUSTUS rannsóknarinnar var að meta öryggi en aðalendapunktur var meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 241 sjúklingi (10,5%) í hópnum sem fékk apixaban og 332 sjúklingum (14,7%) í hópnum sem fékk K-vítamín hemil (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; tvíhliða  $p < 0,0001$  fyrir jafngildi (non inferiority) og  $p < 0,0001$  fyrir yfirburði). Fyrir K-vítamín hemil sýndu viðbótargreiningar á undirhópum samkvæmt TTR að hæsta tíðni blæðinga tengdist lægsta fjórðungsmarki TTR. Tíðni blæðinga var svipuð milli apixabans og hæsta fjórðungsmarks TTR.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom aðalendapunktur hvað varðar öryggi, meiriháttar blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var meiriháttar, samkvæmt ISTH, eftir 6 mánuði, fram hjá 367 sjúklingum (16,1%) í hópnum sem fékk asetýlsalisýlsýru og hjá 204 sjúklingum (9,0%) í hópnum sem fékk lyfleysu (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; tvíhliða  $p < 0,0001$ ).

Nánar til tekið, hjá sjúklingum sem fengu apixaban, komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar fram hjá 157 sjúklingum (13,7%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 84 sjúklingum (7,4%) sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu K-vítamín hemil komu meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar, fram hjá 208 sjúklingum (18,5%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 122 sjúklingum (10,8%) sem fengu lyfleysu.

Önnur meðferðaráhrif voru metin sem aukamarkmið rannsóknarinnar, með samsettum endapunktum. Í samanburðinum á apixabani og K-vítamín hemli kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 541 sjúklingi (23,5%) sem fékk apixaban og hjá 632 sjúklingum (27,4%) sem fengu K-vítamín hemil. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 170 sjúklingum (7,4%) sem fengu apixaban og hjá 182 sjúklingum (7,9%) sem fengu K-vítamín hemil.

Í samanburðinum á asetýlsalisýlsýru og lyfleysu kom samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða endurinnlögn á sjúkrahús, fram hjá 604 sjúklingum (26,2%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 569 sjúklingum (24,7%) sem fengu lyfleysu. Samsetti endapunkturinn, dauðsfall eða blóðþurrðartilvik (slag, hjartadrep, segamyndun í stoðneti eða bráðahjáveituaðgerð), kom fram hjá 163 sjúklingum (7,1%) sem fengu asetýlsalisýlsýru og hjá 189 sjúklingum (8,2%) sem fengu lyfleysu.

#### Sjúklingar sem fá rafvendingu

Í EMANATE, opinni fjölsetra rannsókn, tóku þátt 1.500 sjúklingar sem höfðu annaðhvort ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið meðferð minna en 48 klst. áður og var áætlað að setja í rafvendingu vegna gáttatífs sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF). Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá apixaban eða heparín og/eða K-vítamín hemil (VKA) til forvarnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum. Rafvending eða vending með lyfjum fór fram eftir a.m.k. 5 skammta af apixaban 5 mg tvisvar á sólarhring (eða 2,5 mg tvisvar á sólarhring hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) eða a.m.k. 2 klst. eftir 10 mg hleðsluskammt (eða 5 mg hleðsluskammt hjá völdum sjúklingum (sjá kafla 4.2)) ef þörf var á rafvendingu fyrir. Í apixaban hópnum fengu 342 sjúklingar hleðsluskammt (331 sjúklingur fékk 10 mg skammtinn og 11 sjúklingar fengu 5 mg skammtinn).

Ekkert heilaslag (0%) kom fram í apixaban hópnum ( $n = 753$ ) og 6 (0,80%) heilaslög komu fram hjá heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum ( $n = 747$ ; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64). Dauðsföll af öllum orsökum komu fram hjá 2 sjúklingum (0,27%) í apixaban hópnum og 1 sjúklingi (0,13%) í heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum. Ekkert tilvik um segarek í slagæð var tilkynnt.



Meiriháttar blæðingar og klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (CRNM) komu fram hjá 3 (0,41%) og 11 (1,50%) sjúklingum, í þessari röð, í apixaban hópnum, samanborið við 6 (0,83%) og 13 (1,80%) sjúklinga í heparín- og/eða VKA-lyfjahópnum.

Þessi könnunarrannsókn sýndi sambærilega verkun og öryggi hjá apixaban og heparín- og/eða VKA-lyfja meðferðarhópnum með tilliti til rafvendingar.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt)

Klíníska rannsóknaráætlunin (AMPLIFY: apixaban borið saman við enoxaparin/warfarín, AMPLYFY-EXT: apixaban borið saman við lyfleysu) var gerð til þess að sýna fram á verkun og öryggi apixabans sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY) og viðbótarmeðferð sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki að lokinni 6 til 12 mánaða meðferð með segavarnarlyfjum gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareki (AMPLIFY-EXT). Báðar rannsóknir voru slembaðar, tvíblindar, alþjóðlegar rannsóknir á samhlíða hópum sjúklinga með einkenni nærlægrar (*proximal*) segamyndunar í djúplægum bláæðum eða einkenni lungnasegareks. Allir lykilandapunktur varðandi öryggi og verkun voru metnir af óháðri blindaðri nefnd.

AMPLIFY-RANNSÓKNIN

Í AMPLIFY-rannsókninni voru alls 5.395 sjúklingar slembivaldir til meðferðar með apixabani, 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 7 daga, og því næst apixabani, 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring í 6 mánuði, eða með enoxaparini, 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag í minnst 5 daga (þar til INR var  $\geq 2$ ) og warfaríni (markbil INR 2,0-3,0) til inntöku í 6 mánuði.

Meðalaldurinn var 56,9 ár og 89,8% slembuðu sjúklinganna höfðu tilefnislaust bláæðasegarek. Hjá þeim slembivöldu sjúklingum sem fengu warfarín var meðaltími innan meðferðarbils (INR 2,0-3,0) 60,9%. Apixaban sýndi minnkun endurtekinna einkenna bláæðasegareks eða dauðsfalla tengdum bláæðasegareki fyrir öll mismunandi gildi tíma innan lækningalegs bils; innan hæsta fjórðungs tíma innan lækningalegs bils á hverju rannsóknarsetri var hlutfallsleg áhætta fyrir apixaban í samanburði við enoxaparin/warfarín 0,79 (95% CI 0,39; 1,61).

Rannsóknin leiddi í ljós að apixaban var ekki síðra en enoxaparini/warfaríni varðandi samanlagðan aðalendapunkt við mat á endurteknum einkennum bláæðasegareks (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegarek sem ekki veldur dauða) eða dauðsföllum af völdum bláæðasegareks (sjá töflu 8).

**Tafla 8: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-rannsókninni**

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfarín N=2.635 n (%)</b>	<b>Hlutfallsleg áhætta (95% CI)</b>
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Segamyndun í djúplægum bláæðum	20 (0,7)	33 (1,2)	
Lungnasegarek	27 (1,0)	23 (0,9)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	12 (0,4)	15 (0,6)	
Dauðsföll tengd bláæðasegareki eða dauðsföll af öllum orsökum	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Bláæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)

Bláæðasegarek, dauðsföll tengd bláæðasegareki eða meiriháttar blæðingar	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)
---	----------	-----------	-------------------

\* Ekki síðra í samanburði við enoxaparin/warfarín (p-gildi < 0,0001)

Samræmi var milli verkunar apixaban í upphafsmeðferð við bláæðasegareki hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lungnasegareki [hlutfallsleg áhætta 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] eða segamyndun í djúplægum bláæðum [hlutfallsleg áhætta 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Verkun hjá undirhópum, þ.m.t. eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli (BMI), nýrnastarfsemi, lungnasegareksstuðlum, staðsetningu segamyndunar í djúplægum bláæðum og fyrri notkun heparíns í æð, reyndist svipuð hjá öllum hópum.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar. Rannsóknin sýndi að apixaban hafði tölfræðilega yfirburði við enoxaparin/warfarín [hlutfallsleg áhætta 0,31, 95% öryggismörk (0,17; 0,55), P-gildi <0,0001] (sjá töflu 9).

**Tafla 9: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-rannsókninni**

	<b>Apixaban N=2.676 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ Warfarín N=2.689 n (%)</b>	<b>Hlutfallsleg áhætta (95% CI)</b>
Meiriháttar	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Meiriháttar + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Minniháttar	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Allar	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Mat á meiriháttar blæðingum og klínískt mikilvægum blæðingum (clinically relevant neon-major bleeding (CRNM) hvar sem var í líkamanum var klínískt mikilvægar blæðingar (clinically relevant non-major bleeding, CRNM) var almennt lægra hjá hópnum sem fékk apixaban en hjá hópnum sem fékk enoxaparin/warfarín. Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fyrir hjá 6 (0,2%) sjúklingum sem fengu apixaban og 17 (0,6%) sjúklingum sem fengu enoxaparin/warfarín.

#### AMPLIFY-EXT-RANNSÓKNIN

Í AMPLIFY-EXT-rannsókninni fengu samtals 2.482 slembivaldir sjúklingar meðferð með 2,5 mg apixaban til inntöku tvisvar á sólarhring, 5 mg apixaban til inntöku tvisvar á sólarhring eða lyfleysu í 12 mánuði, að lokinni 6 til 12 mánaða upphafsmeðferð með segavarnarlyfi. Alls 836 (33,7%) sjúklinganna höfðu tekið þátt í AMPLIFY-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í AMPLIFY-EXT-rannsókninni. Meðalaldurinn var 56,7 ár og 91,7% slembivöldu sjúklinganna höfðu fengið tilvik um bláæðasegarek sem komu fram án áreitiss.

Rannsóknin leiddi í ljós að báðar skammtastærðirnar af apixaban sýndu tölfræðilega betri árangur en lyfleysa varðandi aðalendapunkt einkenna endurtekens bláæðasegareks (segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða eða lungnasegareki sem ekki veldur dauða) eða dauðsföllum af öllum orsökum (sjá töflu 10).

**Tafla 10: Niðurstöður verkunar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni**

	Apixaban	Apixaban	Lyfleysa (N=829)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll af öllum orsökum	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>
Segamyndun í djúplægum bláæðum*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Lungnasegareki*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Dauðsföll af öllum orsökum	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Endurtekið bláæðasegarek eða dauðsföll tengd bláæðasegareki	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Endurtekið báæðasegarek eða dauðsföll tengd hjarta- og æðasjúkdómum	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki veldur dauða <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Lungnasegarek sem ekki veldur dauða <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> p-gildi < 0,0001

\* Hjá sjúklingum með fleiri en eitt tilvik sem leiddu til samsetts endapunktur var aðeins tilkynnt um fyrsta tilvikið (t.d. ef þátttakandi fékk bæði segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek var aðeins tilkynnt um segamyndun í djúplægum bláæðum)

<sup>†</sup> Einstakir þátttakendur upplifðu hugsanlega fleiri en eitt tilvik og gætu því fallið undir báða flokkana

Verkun apixabans sem forvörn gegn endurteknu bláæðasegareki hélst hjá öllum undirflokkum, bæði eftir aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur varðandi öryggi var meiriháttar blæðingar á meðferðartímabilinu. Rannsóknin sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun á tíðni meiriháttar blæðinga hjá þeim sem fengu hvorn styrkleikann sem er af apixaban og þeim sem fengu lyfleysu. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tíðni meiriháttar blæðinga + CRNM, minniháttar blæðinga og allra blæðinga milli meðferðarhópsins sem fékk 2,5 mg af apixabani tvisvar á dag og hjá þeim hjá þeim sem fékk lyfleysu (sjá töflu 11).

**Tafla 11: Niðurstöður um blæðingar í AMPLIFY-EXT-rannsókninni**

	Apixaban	Apixaban	Lyfleysa (N=826)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Apix. 2,5 mg samanborið við lyfleysu	Apix. 5,0 mg samanborið við lyfleysu
	n (%)				
Meiriháttar	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Meiriháttar + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minniháttar	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Allar	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Meiriháttar blæðingar í maga og þörmum, skilgreindar samkvæmt viðmiðum International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), komu fyrir hjá einum (0,1%) sjúklingi sem fékk 5 mg skammt af apixaban tvisvar á dag, engum sjúklingi sem fékk 2,5 mg skammt af apixaban tvisvar á dag og einum (0,1%) sjúklingi sem fékk lyfleysu.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á apixabani hjá einum eða fleiri undirhópum barna við segareki í bláæðum og slagæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Nýting apixabans er u.þ.b. 50% eftir skammta allt að 10 mg. Apixaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) 3-4 klst. eftir töfluinntöku. Samtímis fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né  $C_{max}$  eftir 10 mg skammt. Apixaban má taka með eða án matar.

Lyfjahvörf apixabans eru línuleg við hlutfallslega skammtaaukningu í útsetningu fyrir skömmtum til inntöku allt að 10 mg. Við skammta  $\geq 25$  mg sýnir apixaban sundrað takmarkað frásog með minnkuðu aðgengi. Gildi útsetningar apixabans sýna lítinn til miðlungsmikinn breytileika eða ~20% frávikshlutfall (coefficient of variation, CV) hjá sama einstaklingi og ~30% frávikshlutfall milli einstaklinga.

Eftir gjöf á 10 mg af apixabani til inntöku sem 2 muldar 5 mg töflur sem leystar voru upp í 30 ml af vatni, var útsetningin sambærileg við útsetningu eftir gjöf á 2 heilum 5 mg töflur til inntöku. Eftir gjöf á 10 mg af apixabani til inntöku sem 2 muldar 5 mg töflur með 30 g af eplamauki, var  $C_{max}$  og AUC 21% og 16% lægra, samanborið við gjöf á 2 heilum 5 mg töflum. Minnkun á útsetningu er ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Eftir gjöf á muldri 5 mg apixaban töflu sem leyst var upp í 60 ml af 5% glúkósalausn og gefið í gegnum magaslöngu, var útsetningin sambærileg við útsetningu sem fram kom í öðrum klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu skammt með stakri 5 mg apixaban töflu til inntöku.

Í ljósi hins fyrirsjáanlegu, skammtaháðu, lyfjahvarfafræðilegu einkenna apixabans, gilda niðurstöður úr gerðum rannsóknum á aðgengi fyrir minni apixaban skammta.

### Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 87%. Dreifingarrúmmál er( $V_{ss}$ ) er u.þ.b. 21 lítri.

### Umbrot og brotthvarf

Brotthvarfsleiðir apixabans eru margar. Af gefnum apixaban skammti hjá mönnum endurheimtist u.þ.b. 25% sem umbrotsefni, meirihlutinn í hægðum. Útskilnaður apixabans um nýru er u.þ.b. 27% af heildarútskilnaði. Viðbótarbrotthvarf með galli kom fram í klínískum rannsóknum og beinu brotthvarfi um þarma í rannsóknum sem ekki voru klínískar.

Heildarúthreinsun apixabans er um 3,3 l/klst. og helmingunartími u.þ.b. 12 klst.

Helstu leiðir umbrots eru o-metýlsvipting og hydroxýltenging við 3-oxopiperidiny hlutann. Apixaban umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 með litlu framlagi frá CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, og 2J2. Óbreytt apixaban er mikilvægasta lyfjatengda efnið í plasma hjá mönnum með engin virk umbrotsefni í blóði til staðar. Apixaban er hvarfefni flutningspróteinsins P-gp (P-glýkópróteins) og Bcrp (breast cancer resistance protein).

### Aldraðir

Plasmabéttni hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára) var hærri en plasmabéttni hjá yngri sjúklingum, meðalgildi AUC var u.þ.b. 32% hærra en enginn munur var á  $C_{max}$ .

### Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á hámarksbéttni apixabans. Aukning varð á útsetningu fyrir apixabani sem samsvarar skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínínúthreinsun. Hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51-80 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mín.) var plasmabéttni apixabans (AUC) 16%, 29% og 44% aukin, talið í rétttri röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega kreatínínúthreinsun. Skert nýrnastarfsemi hafði engin augljós áhrif á sambandið á milli þéttni apixabans í plasma og virkni gegn storkuþætti Xa.

Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD, end-stage renal disease) jókst AUC fyrir apixaban um 36% þegar þeim var gefinn stakur 5 mg skammtur af apixabani strax eftir blóðskilun, samanborið við niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun sem hófst tveimur klukkustundum eftir gjöf á stökum 5 mg skammti af apixabani minnkaði AUC fyrir apixaban um 14% hjá þessum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, en það samsvarar úthreinsun um 18 ml/mín. á apixabani með skiljun. Því er ólíklegt að blóðskilun skili árangri sem leið til að ráða bót á ofskömmtun á apixabani.

### Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem 8 einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi, Child Pugh A skor 5 (n = 6) eða 6 (n = 2) og 8 einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi, Child Pugh B skor 7 (n = 6) eða 8 (n = 2), voru bornir saman við heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarlopi, urðu engar breytingar eftir stakskammt á lyfjahvörfum og lyfhrifum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Breytingar á virkni gegn þætti Xa og INR voru sambærilegar milli einstaklinga með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga.

### Kyn

Útsetning fyrir apixabani var u.þ.b. 18% hærri hjá konum en körlum.

### Þjóðerni og kynþáttur

Í I. stigs rannsókn kom enginn mikilvægur munur fram á lyfjahvörfum milli hvítra, asískra og svartra/afrísk-amerískra einstaklinga. Niðurstöður þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu apixaban voru almennt í samræmi við niðurstöðurnar úr I. stigs rannsókninni.

### Líkamsþyngd

Samanborið við útsetningu fyrir apixabani hjá einstaklingum með líkamsþyngd á bilinu 65 til 85 kg, tengdist líkamsþyngd > 120 kg u.þ.b. 30% minni útsetningu og líkamsþyngd < 50 kg u.þ.b. 30% meiri útsetningu.

### Lyfjahvörf/lyfhrif samband

Lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið milli plasmabéttni apixabans og nokkurra endapunkta varðandi lyfhrif (virkni gegn storkuþætti Xa, INR, PT, aPTT) hefur verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (0,5-50 mg). Sambandið á milli plasmabéttni apixabans og virkni gegn storkuþætti Xa er best lýst með línulegu líkani. Lyfjahvarfa/lyfhrifa sambandið sem sást hjá sjúklingum sem fengu apixaban voru í samræmi við það sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, frjósemi og þroska fósturvísis-fósturs og eituráhrifa á ungvíði.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var yfirleitt um áhrif á lyfhrif apixabans á blóðstorku að ræða. Í rannsóknum á eiturverkunum komu lítil sem engin áhrif á blæðingarhneigð í ljós. Þar sem þetta getur verið vegna minna næmis tegunda í forklínísku rannsóknunum samanborið við hjá mönnum, skal engu að síður túlka þessar niðurstöður með varúð þegar þær eru heimfærðar upp á menn.

Í rottumjólk fannst hátt hlutfall miðað við plasmabéttni hjá móður ( $C_{max}$  u.þ.b. 8, AUC u.þ.b. 30), hugsanlega vegna virks flutnings í mjólkina.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni:

Laktósi  
Sellulósi, örkristallaður  
Natríumkroskarmellósi  
Natríumlaurýlsúlfat  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð:

Hýprómellósi  
Laktósaeinhýdrat  
Títantvíoxíð (E171)  
Tríacetín  
Gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVdC-álþynnur fást með 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, og 200 filmuhúðuðum töflum.

PVC/PVdC-álþynnur fást í götuðum stakskammta þynnum með 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmuhúðaðri töflu.

HDPE glas með skrúfuðu barnaöryggislöki úr pólýprópýleni sem inniheldur 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júlí 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU  
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem gert er ráð fyrir að ávísi apixabani fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Samantekt á eiginleikum lyfs

- Leiðbeiningar til lækna sem ávísa lyfinu
- Öryggisspjald fyrir sjúklinga

Lykilatriði leiðbeininga fyrir lækna sem ávísa lyfinu:

- Upplýsingar um sjúklingahópa í aukinni blæðingarhættu
- Ráðlagða skammta og leiðbeiningar um lyfjagöf fyrir mismunandi ábendingar.
- Ráðleggingar um skammtabreytingar hjá áhættuhópum, þ.m.t. sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi
- Leiðbeiningar um hvernig skipta á úr eða í meðferð með Apixaban Accord
- Leiðbeiningar varðandi skurðaðgerðir eða ífarandi inn grip og tímabundin hlé á notkun lyfsins
- Meðhöndlun ofskömmtnar og blæðinga
- Notkun og túlkun storknunarprófa
- Fyrirmæli um að afhenda öllum sjúklingum öryggisspjald fyrir sjúklinga og veita þeim ráðleggingar um:
  - Einkenni blæðinga og hvenær skuli leita til heilbrigðisstarfsmanna
  - Mikilvægi meðferðarheldni
  - Nauðsyn þess að bera öryggisspjald fyrir sjúklinga alltaf á sér
  - Nauðsyn þess að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um notkun Apixaban Accord ef sjúklingar þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða ífarandi inn grip.

Lykilatriði á öryggisspjaldi fyrir sjúklinga:

- Einkenni blæðinga og hvenær skuli leita til heilbrigðisstarfsmanna.
- Mikilvægi meðferðarheldni
- Nauðsyn þess að bera öryggisspjald fyrir sjúklinga alltaf á sér
- Nauðsyn þess að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um notkun Apixaban Accord ef sjúklingar þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða ífarandi inn grip.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ STAKRI PAKKNINGU 2,5 mg

### 1. HEITI LYFS

Apixaban Accord 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
apixaban

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

#### Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
20 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur  
112 filmuhúðaðar töflur  
168 filmuhúðaðar töflur  
200 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN





**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA MEÐ STAKRI PAKKNINGU 2,5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 2,5 mg töflur  
apixaban

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ STAKRI PAKKNINGU 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur  
apixaban

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
20 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur  
112 filmuhúðaðar töflur  
168 filmuhúðaðar töflur  
200 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apixaban Accord 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA MEÐ STAKRI PAKKNINGU 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 5 mg töflur  
apixaban

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ STAKRI PAKKNINGU SEM INNIHELDUR STAKSKAMMTA ÞYNNUR  
2,5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
apixaban

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

10 x 1 filmuhúðuð tafla  
20 x 1 filmuhúðuð tafla  
28 x 1 filmuhúðuð tafla  
56 x 1 filmuhúðuð tafla  
60 x 1 filmuhúðuð tafla  
100 x 1 filmuhúðuð tafla  
168 x 1 filmuhúðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
STAKSKAMMTA ÞYNNUR 2,5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 2,5 mg töflur  
apixaban

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ STAKRI PAKKNINGU SEM INNIHELDUR STAKSKAMMTA ÞYNNUR 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 5 mg filmhúðaðar töflur  
apixaban

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla  
10 x 1 filmhúðuð tafla  
20 x 1 filmhúðuð tafla  
28 x 1 filmhúðuð tafla



56 x 1 filmuhúðuð tafla  
60 x 1 filmuhúðuð tafla  
100 x 1 filmuhúðuð tafla  
168 x 1 filmuhúðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apixaban Accord 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
STAKSKAMMTA ÞYNNUR 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 5 mg töflur  
apixaban

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ PAKKNINGU MEÐ GLASI 2,5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
apixaban

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

168 filmuhúðaðar töflur

180 filmuhúðaðar töflur

200 filmuhúðaðar töflur

1000 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ÁLETRUN PAKKNINGAR MEÐ GLASI 2,5 mg

#### 1. HEITI LYFS

Apixaban Accord 2,5 mg töflur  
apixaban

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmhúðuð tafla

60 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur  
168 filmhúðaðar töflur  
180 filmhúðaðar töflur  
200 filmhúðaðar töflur  
1000 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ PAKKNINGU MEÐ GLASI 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur  
apixaban

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur  
168 filmuhúðaðar töflur  
180 filmuhúðaðar töflur  
200 filmuhúðaðar töflur  
1000 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apixaban Accord 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÁLETRUN PAKKNINGAR MEÐ GLASI 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Apixaban Accord 5 mg filmhúðaðar töflur  
apixaban

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 5 mg apixaban.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

60 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur  
168 filmhúðaðar töflur  
180 filmhúðaðar töflur  
200 filmhúðaðar töflur  
1000 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## ÖRYGGISSPJALD FYRIR SJÚKLINGA

### Apixaban Accord (apixaban)

#### Öryggisspjald fyrir sjúklinga

Það er mikilvægt að þú berir þetta öryggisspjald alltaf á þér

Sýndu heilbrigðisstarfsfólki öryggisspjaldið.

Ég er í segavarnarmeðferð með Apixaban Accord (apixaban) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa

Fylltu út upplýsingarnar í þessum kafla eða biðdu lækninn að gera það

Nafn:

Fæðingardagur:

Ábending:

Skammtur: mg tvisvar á dag

Nafn læknis:

Sími læknis:

#### Upplýsingar fyrir sjúklinga

- Mundu að taka Apixaban Accord reglulega samkvæmt fyrirmælum. Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki hætta að taka Apixaban Accord nema ræða fyrst við lækninn, þar sem þú gætir átt á hættu að fá heilaslæg eða aðra kvilla vegna myndunar blóðtappa.
- Apixaban Accord kemur í veg fyrir blóðtappa með því að auka blóðþynningu. Það getur þó aukið hættu á blæðingu.
- Einkenni blæðinga eru t.d. mar eða blæðing undir húð, tjörulitaðar hægðir, blóð í þvagi, blóðnasir, sundl, þreyta, fölvi og máttleysi.
- Ef blæðing á sér stað sem hættir ekki af sjálfu sér **skaltu leita læknis tafarlaust.**
- Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða aðra aðgerð skaltu láta lækninn vita að þú takir Apixaban Accord.

#### Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Apixaban Accord (apixaban) er segavarnarlyf til inntöku sem verkar með beinni, sértækri hömlun storkuþáttar Xa.
- Apixaban Accord getur aukið blæðingarhættu. Ef meiriháttar blæðing verður á að hætta notkun Apixaban Accord tafarlaust.
- Ekki er ráðlagt að mæla segavarnaráhrif Apixaban Accord með mælingu á prótrombín tíma (PT), INR eða aPTT.
- Efni sem snýr við virkni apixabans gegn storkuþætti Xa er fánlegt.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Apixaban Accord 2,5 mg filmuhúðaðar töflur apixaban

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Apixaban Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Apixaban Accord
3. Hvernig nota á Apixaban Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apixaban Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Apixaban Accord og við hverju það er notað**

Apixaban Accord inniheldur virka efnið apixaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að blokka þátt Xa sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Apixaban Accord er notað hjá fullorðnum:

- til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist eftir liðskiptaaðgerð á mjöðm eða hné (segamyndun í djúplægum bláæðum). Eftir skurðaðgerð á mjöðm eða hné getur verið aukin hætta á blóðtappamyndun í bláæðum í fótum. Þetta getur valdið bólgu á fæti með eða án verkja. Ef blóðtappi berst frá fótleggjum til lungna getur hann stíflað blóðflæðið og valdið andnaud með eða án brjóstverkja. Þetta ástand (lungnasegarek) getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar lækni meðferðar.
- til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt (gáttatíf) og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar. Blóðtappar geta losnað og borist til heila, þar sem þeir geta leitt til heilaslags, eða annarra líffæra og hindrað eðlilegt blóðflæði til þeirra (þetta kallast segarek í slagæð). Heilaslag getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar lækni meðferðar.
- til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum (segamyndun í djúplægum bláæðum) og í æðum í lungum (lungnasegarek) og til að hindra endurkomu blóðtappa í æðum í fótum og/eða lungum.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Apixaban Accord**

**Ekki má nota Apixaban Accord:**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir apixabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **verulega blæðingu**.

- ef þú ert með **kvilla í líffæri** sem hefur í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. **virkt eða nýlegt sár** í maga eða görnum, **nýleg heilablæðing**).
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** sem veldur aukinni blæðingarhættu (storkukvilli vegna lifrarsjúkdóms).
- ef þú **tekur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun** (t.d. warfarín, rivaroxaban, dabigatran eða heparín), nema meðan skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun, meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín um hann til að halda honum opnum eða ef þú færð slöngu í æð (brennsluadgerð með hjartaþræðingu) til meðferðar við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflanir).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er tekið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- **aukin blæðingarhætta**, t.d.:
  - **blæðingasjúkdómar**, m.a. ástand sem veldur minni virkni blóðflagna
  - **mjög hár blóðþrýstingur**, sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjameðferð
  - ef þú ert eldri en 75 ára
  - ef þú ert 60 kg að þyngd eða minna.
- **alvarlegur nýrnasjúkdómur eða himnuskiljun**
- **lifrarkvilli eða saga um lifrarkvilla**.  
Gætt verður varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með vísbendingar um breytta lifrarstarfsemi.
- **ef hollegg hefur verið komið fyrir eða lyfi dælt inn í mænugöng** (til deyfingar eða verkjastillingar) mun lækinn segja þér að taka ekki lyfið fyrr en 5 klst. eða meira eru liðnar eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður
- ef þú ert með **gervihjartaloku**
- ef lækinn ákvarðar að blóðþrýstingur þinn sé óstöðugur
- ef önnur meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum er ráðgerð

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Apixaban Accord

- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa). Ef svo er skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða inngrip sem getur valdið blæðingu gæti lækinn beðið þig að hætta að taka lyfið í stuttan tíma. Spyrðu lækinn ef þú ert ekki viss um hvort aðgerð geti valdið blæðingu.

## Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglimum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Apixaban Accord

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta aukið verkun Apixaban Accord og önnur lyf geta minnkað verkun þess. Lækinn ákveður meðferð með Apixaban Accord meðan þessi lyf eru notuð og hversu nákvæmt eftirlit á að vera með sjúklingnum.

Eftirfarandi lyf geta aukið verkun Apixaban Accord og aukið líkur á óæskilegum blæðingum:

- ákveðin **lyf við sveppasýkingum** (t.d. ketoconazól)
- ákveðin **veirulyf gegn HIV / alnæmi** (t.d. ritonavir)
- önnur **lyf sem eru notuð til að draga úr blóðstorknun** (t.d. enoxaparin)

- **bólgueyðandi lyf** eða **verkjalyf** (t.d. asetýlsalisýlsýra eða naproxen). Sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára og ert að taka asetýlsalisýlsýru, getur þú verið í aukinni blæðingarhættu.
- **lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum** (t.d. diltiazem).
- **þunglyndislyf** sem nefnast **sértækir serótónín endurupptökuhemlar** eða **serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar**.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Apixaban Accord gegn blóðtappamyndun:

- **lyf sem notuð eru við flogaveiki eða til að koma í veg fyrir krampa** (t.d. fenytoin)
- **jónsmessurunni/jóhannesarjurt** (jurtalyf sem notað er við þunglyndi)
- **lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum eða öðrum sýkingum** (t.d. rifampicin).

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Áhrif Apixaban Accord á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Lyfið á ekki að taka á meðgöngu. **Hafið tafarlaust samband við** læknum ef þungun verður meðan á töku lyfsins stendur.

Ekki er vitað hvort Apixaban Accord skilst út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð meðan á brjóstgjöf stendur. Þér verður ráðlagt hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta töku/hefja ekki töku lyfsins.

### Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Apixaban Accord skerði hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### Apixaban Accord inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Apixaban Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

### Skammtur

Töfluna á að gleypa með vatni. Apixaban Accord má taka með eða án fæðu.

Töflurnar á að reyna að taka alltaf á sama tíma sólarhringsins svo meðferðin virki sem best.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila, skaltu ræða við lækningurinn um aðrar leiðir til að taka Apixaban Accord. Töfluna má mylja og blanda með vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa eða eplamauki, rétt áður en þú tekur hana.

### Leiðbeiningar um hvernig mylja skuli töfluna:

- Mylðu töflurnar með stauti og morteli eða með kúptu hliðinni á skeið á disk.
- Færðu allt duftið varlega í viðeigandi ílát, blandaðu síðan duftið með litlu magni, t.d. 30 ml (2 matskeiðum) af vatni eða einhverjum hinna vökvanna sem minnst er á hér að ofan, til að búa til blöndu.
- Gleypu blönduna.
- Skolaðu stautinn og mortelið (eða skeiðina og diskinn) sem þú notaðir til að mylja töfluna ásamt ílátinu með litlu magni af vatni eða einhverjum hinna vökvanna (t.d. 30 ml) og gleypu vökvann.



Ef nauðsyn krefur getur læknirinn einnig gefið þér muldu Apixaban Accord töfluna, sem blandað hefur verið með 60 ml af vatni eða 5% glúkósalaun, í gegnum magaslöngu.

### **Taka á Apixaban Accord eins og ráðlagt er í eftirtöldum tilgangi:**

Til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á mjöðm eða hné

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord 2,5 mg tvisvar á sólarhring.

Til dæmis ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Fyrstu töfluna á að taka 12-24 klst. eftir skurðaðgerð.

Eftir meiriháttar skurðaðgerð á **mjaðmarlið** eru töflurnar yfirleitt teknar í 32 til 38 sólarhringa.

Eftir meiriháttar skurðaðgerð á **hnélið** eru töflurnar yfirleitt teknar í allt að 10 til 14 sólarhringa.

Til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord **5 mg** tvisvar á sólarhring.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord **2,5 mg** tvisvar á sólarhring ef:

- þú ert með **alvarlega skerta nýrnastarfsemi**
- **tvennt eða fleira af eftirtöldu á við um þig:**
  - blóðpróf benda til þess að þú sért með lélega nýrnastarfsemi (gildi kreatíníns í sermi eru 1,5 mg/dl (133 míkromól/l) eða hærri)
  - þú ert 80 ára eða eldri
  - ef þú ert 60 kg að þyngd eða minna.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

Til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum og í æðum í lungum

Ráðlagður skammtur er **tvær töflur** af Apixaban Accord **5 mg** tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, til dæmis tvær töflur að morgni og tvær að kvöldi.

Að 7 dögum liðnum er ráðlagður dagskammtur **ein tafla** af Apixaban Accord **5 mg** tvisvar á sólarhring, til dæmis ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Sem forvörn gegn endurkomu blóðtappa að lokinni 6 mánaða meðferð

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord **2,5 mg** tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

### **Læknirinn gæti breytt segavarnarmeðferð þinni sem hér segir:**

- *Breytt úr Apixaban Accord í segavarnarlyf*  
Hættu að nota Apixaban Accord. Byrjaðu meðferð með segavarnarlyfinu (t.d. heparíni) þegar þú hefur átt að taka næstu töflu.
- *Breytt úr segavarnarlyfi í Apixaban Accord*  
Hættu að nota segavarnarlyfið. Byrjaðu meðferð með Apixaban Accord þegar þú hefur átt að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu, haltu síðan áfram eins og venjulega.
- *Breytt úr segavarnarlyfi sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín) í Apixaban Accord*  
Hættu að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að framkvæma blóðrannsókn og láta þig síðan vita hvenær þú átt að byrja að nota Apixaban Accord.

- *Breytt úr Apixaban Accord í segavarnarlyf sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín)*

Ef lækurinn segir þér að þú þurfir að byrja að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil átt þú að halda áfram að nota Apixaban Accord í a.m.k. 2 daga eftir að þú færð fyrsta skammtinn af lyfinu sem inniheldur K-vítamín hemil. Lækurinn þarf að gera blóðpróf og láta þig síðan vita hvenær þú átt að hætta að nota Apixaban Accord.

### **Sjúklingar sem fá rafvendingu**

Ef leiðrétt þarf óeðlilegan hjartslátt með aðferð sem kallast rafvending, skal taka lyfið á þeim tímum sem lækurinn hefur mælt fyrir um til að koma í veg fyrir blóðtappa í æðum í heilanum og í öðrum æðum líkamans.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

**Látið lækurinn tafarlaust vita** ef stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um er tekinn. Hafið pakkninguna meðferðis, jafnvel þótt engar töflur séu eftir.

Ef stærri skammtur af Apixaban Accord en mælt er fyrir um er tekinn getur blæðingarhætta aukist. Ef blæðing á sér stað getur verið þörf á skurðaðgerð, blóðgjöf eða öðrum meðferðum sem geta snúið við virkni hemla gegn storkuþætti Xa.

### **Ef gleymist að taka Apixaban Accord**

- Takið skammtinn um leið og munað er eftir því og:
  - takið næsta Apixaban Accord skammt á venjulegum tíma
  - haldið síðan áfram eins og venjulega.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum **ef þú ert ekki viss eða ef meira en einn skammtur hefur gleymst.**

### **Ef hætt er að nota Apixaban Accord**

Ekki á að hætta að taka lyfið nema að höfðu samráði við lækni því að hættan á myndun blóðtappa getur aukist ef meðferð er hætt of snemma.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Apixaban Accord gæti verið gefið við þrenns konar lækisfræðilegar aðstæður. Þekktar aukaverkanir og tíðni þeirra geta verið mismunandi fyrir þessar aðstæður og eru taldar upp fyrir hverja og eina þeirra hér fyrir neðan. Algengasta aukaverkun af lyfinu við þessar aðstæður er blæðing sem getur hugsanlega verið lífshættuleg og krafist tafarlausrar lækniástoðar.

Eftirtaldar aukaverkanir eru þekktar ef Apixaban Accord er tekið til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á mjöðm eða hné.

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)**

- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva
- Blæðing m.a.:
  - marblettir og bólga
- Ógleði

### Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun)
- Blæðing:
  - sem kemur fyrir eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytlar úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða stungustað
  - frá maga, görnum eða ljóst/rautt blóð í hægðum
  - blóð í þvagi
  - frá nefi
  - frá leggöngum
- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirlíði eða hröðum hjartslætti
- Blóðpróf geta sýnt:
  - óeðlilega lifrarstarfsemi
  - aukningu nokkurra lifrarensíma
  - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.
- Kláði

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.
- Blæðing:
  - í vöðva
  - í augum
  - frá gömum og blóð í munnvatni þegar þú hóstar
  - frá endaparmi
- Hárlos

### Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
  - í heila eða í mænugöngum
  - í lungum eða í hálsi
  - í munni
  - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol
  - úr gyllinæð
  - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi
- Húðútbrot sem geta myndað blóðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjuni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*).
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.

Eftirtaldir aukaverkanir eru þekktar ef Apixaban Accord er tekið til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar.

### Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Blæðing, þar með talið:
  - í augum
  - í maga eða görnum
  - úr endaparmi
  - blóð í þvagi
  - frá nefi
  - frá gömum

- marblettir og bólga
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölvu
- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirliði eða hröðum hjartslætti
- Ógleði
- Blóðpróf geta sýnt:
  - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT)

### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)**

- Blæðing:
  - í heila eða mænugöngum
  - í munnni eða blóð í munnvatni þegar þú hóstar
  - inn í kviðarhol eða frá leggöngum
  - ljóst/rautt blóð í hægðum
  - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytla úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða stungustað
  - úr gyllinæð
  - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun)
- Blóðpróf geta sýnt:
  - óeðlilega lifrarstarfsemi
  - aukningu nokkurra lifrarsíma
  - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna
- Húðútbrot
- Kláði
- Hárlos
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munnni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)**

- Blæðing:
  - í lungum eða hálsi
  - inn í rými aftan við kviðarhol
  - í vöðva

### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)**

- Húðútbrot sem geta myndað blóðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaróði*).

### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**

- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.

Eftirfarandi aukaverkanir eru þekktar ef Apixaban Accord er tekið sem meðferð við eða forvörn gegn endurkomu blóðtappa í bláæðum í fótum og blóðtappa í æðum í lungum.

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)**

- Blæðing:
  - frá nefi
  - frá gómum
  - blóð í þvagi
  - marblettir og bólga
  - í maga, í görnum, úr endaþarmi

- í munni
- úr leggöngum
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölvu
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun)
- Ógleði
- Húðútbrot
- Blóðpróf geta sýnt:
  - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT) eða alanín amínótransferasa (ALAT)

### Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirlíði eða hröðum hjartslætti
- Blæðing:
  - í augum
  - í munni eða blóð í munnvatni þegar þú hóstar
  - ljóst/rautt blóð í hægðum
  - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi
  - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytlar úr skurðsári/skurðstað (sárseyting) eða frá stungustað
  - úr gyllinæð
  - í vöðva
- Kláði
- Hárlos
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.
- Blóðpróf geta sýnt:
  - óeðlilega lifrarstarfsemi
  - aukningu nokkurra lifrarensíma
  - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

Blæðing:

- í heilanum eða í mænugöngum
- í lungum

### Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Blæðing:
  - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*).
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlöttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Apixaban Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Apixaban Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apixaban. Hver tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: **laktósi (sjá kafla 2)**, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, natríumlaurylsúlfat, magnesíumsterat.
  - Filmuhúð: **laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2)**, hýprómellósi, títantvíoxíð, tríacetín, gult járnnoxíð (E172).

### Útlit Apixaban Accord og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru gular, kringlóttar, tvíkúptar og þrykktar með „IU1“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

PVC/PVdC-álþynnur fást með 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, og 200 filmuhúðuðum töflum.

PVC/PVdC-álþynnur fást í götuðum stakskammta þynnum með 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmuhúðaðri töflu.

HDPE glas með skrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem inniheldur 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Öryggisspjald fyrir sjúklinga: upplýsingar um meðhöndlun

Öryggisspjald fyrir sjúklinga er að finna í pakkanum með Apixaban Accord, ásamt fylgiseðli eða lækni kann að afhenda þér svipað kort. Á öryggisspjaldinu eru upplýsingar sem munu gagnast þér og upplýsa aðra lækna um að þú notir Apixaban Accord. **Þetta kort skaltu alltaf bera á þér.**

1. Taktu kortið
2. Aðskildu þann hluta sem er á þínu tungumáli (kortið er með gataða jaðra til að auðvelda þetta)
3. Fylltu út eftirfarandi hluta eða biddu lækni þinn að gera það:
  - Nafn:
  - Fæðingardagur:
  - Ábending:
  - Skammtur: .....mg tvisvar á sólarhring
  - Nafn læknis:
  - Símanúmer læknis:

4. Brjóttu kortið saman og berðu það alltaf á þér

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

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

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

#### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

#### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Apixaban Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur apixaban

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Apixaban Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Apixaban Accord
3. Hvernig nota á Apixaban Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apixaban Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Apixaban Accord og við hverju það er notað**

Apixaban Accord inniheldur virka efnið apixaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að blokka þátt Xa sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Apixaban Accord er notað hjá fullorðnum:

- til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt (gáttatíf) og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar. Blóðtappar geta losnað og borist til heila, þar sem þeir geta leitt til heilaslags, eða annarra líffæra og hindrað eðlilegt blóðflæði til þeirra (þetta kallast segarek í slagæð). Heilaslag getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar lækninga.
- til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum (segamyndun í djúplægum bláæðum) og í æðum í lungum (lungnasegarek) og til að hindra endurkomu blóðtappa í æðum í fótum og/eða lungum.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Apixaban Accord**

**Ekki má nota Apixaban Accord:**

- ef **um er að ræða ofnæmi** fyrir apixabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **verulega blæðingu**.
- ef þú ert með **kvilla í líffæri** sem hefur í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. **virkt eða nýlegt sár** í maga eða görnum, **nýleg heilablæðing**).
- ef þú ert með **liffrarsjúkdóm** sem veldur aukinni blæðingarhættu (storkukvilli vegna liffrarsjúkdóms).
- ef þú **tekur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun** (t.d. warfarín, rivaroxaban, dabigatran eða heparín), nema meðan skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun, meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín um hann til að halda honum opnum eða ef þú færð slöngu í æð (brennsluadgerð með hjartaþræðingu) til meðferðar við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflanir).



## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er tekið ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- **aukin blæðingarhætta**, t.d.:
  - **blæðingasjúkdómar**, m.a. ástand sem veldur minni virkni blóðflagna
  - **mjög hár blóðþrýstingur**, sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjameðferð
  - þú ert eldri en 75 ára
  - þú ert 60 kg að þyngd eða minna.
- **alvarlegur nýrnasjúkdómur eða himnuskiljun.**
- **lifrarkvilli eða saga um lifrarkvilla.**  
Gætt verður varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með vísbendingar um breytta lifrarstarfsemi.
- ef þú ert með **gervihjartaloku.**
- ef lækurinn ákvarðar að blóðþrýstingur þinn sé óstöðugur
- ef önnur meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum er ráðgerð.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða inngríp sem getur valdið blæðingu gæti lækurinn beðið þig að hætta að taka lyfið í stuttan tíma. Spyrðu læknum ef þú ert ekki viss um hvort aðgerð geti valdið blæðingu.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Apixaban Accord

- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa). Ef svo er skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

## Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Apixaban Accord

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta aukið verkun Apixaban Accord og önnur lyf geta minnkað verkun þess. Lækurinn ákveður meðferð með Apixaban Accord meðan þessi lyf eru notuð og hversu nákvæmt eftirlit á að vera með sjúklingnum.

Eftirfarandi lyf geta aukið verkun Apixaban Accord og aukið líkur á óæskilegum blæðingum:

- ákveðin **lyf við sveppasýkingum** (t.d. ketoconazol)
- ákveðin **veirulyf gegn HIV / alnæmi** (t.d. ritonavir)
- önnur **lyf sem eru notuð til að draga úr blóðstorknun** (t.d. enoxaparin)
- **bólguþandi lyf** eða **verkjalyf** (t.d. asetýlsalisýlsýra eða naproxen). Sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára og ert að taka asetýlsalisýlsýru, getur þú verið í aukinni blæðingarhættu.
- **lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum** (t.d. diltiazem).
- **þunglyndislyf** sem nefnast **sértækir serótónín endurupptökuhemlar** eða **serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar**.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Apixaban Accord gegn blóðtappamyndun:

- **lyf sem notuð eru við flogaveiki eða til að koma í veg fyrir krampa** (t.d. fenytoin)
- **jónsmessuruni/jóhannesarjurt** (jurtalyf sem notað er við þunglyndi)
- **lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum eða öðrum sýkingum** (t.d. rifampicin).

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Áhrif Apixaban Accord á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Lyfið á ekki að taka á meðgöngu. **Hafið tafarlaust samband við** lækinn ef þungun verður meðan á töku lyfsins stendur.

Ekki er vitað hvort Apixaban Accord skilst út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð meðan á brjóstgjöf stendur. Þér verður ráðlagt hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta töku/hefja ekki töku lyfsins.

## Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Apixaban Accord skerði hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## Apixaban Accord inniheldur laktósa (sykurtegund) og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Apixaban Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækniinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

### Skammtur

Töfluna á að gleypa með vatni. Apixaban Accord má taka með eða án fæðu.

Töflurnar á að reyna að taka alltaf á sama tíma sólarhringsins svo meðferðin virki sem best.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila, skaltu ræða við lækinn um aðrar leiðir til að taka Apixaban Accord. Töfluna má mylja og blanda með vatni, 5% glúkósalausn, eplasafa eða eplamauki, rétt áður en þú tekur hana.

### Leiðbeiningar um hvernig mylja skuli töfluna:

- Myldu töflurnar með stauti og morteli eða með kúptu hliðinni á skeið á disk.
- Færðu allt duftið varlega í viðeigandi ílát, blandaðu síðan duftið með litlu magni, t.d. 30 ml (2 matskeiðum) af vatni eða einhverjum hinna vökvanna sem minnst er á hér að ofan, til að búa til blöndu.
- Gleypu blönduna.
- Skolaðu stautinn og mortelið (eða skeiðina og diskinn) sem þú notaðir til að mylja töfluna ásamt ílátinu með litlu magni af vatni eða einhverjum hinna vökvanna (t.d. 30 ml) og gleypu vökvann.

Ef nauðsyn krefur getur lækniinn einnig gefið þér muldu Apixaban Accord töfluna, sem blandað hefur verið með 60 ml af vatni eða 5% glúkósalausn, í gegnum magaslöngu.

### Taka á Apixaban Accord eins og ráðlagt er í eftirtöldum tilgangi:

Til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord **5 mg** tvisvar á sólarhring.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord **2,5 mg** tvisvar á sólarhring ef:

- þú ert með **alvarlega skerta nýrnastarfsemi**
- **tvennt eða fleira af eftirtöldu á við um þig:**
  - blóðpróf benda til þess að þú sért með lélega nýrnastarfsemi (gildi kreatínins í sermi eru 1,5 mg/dl (133 míkromól/l) eða hærra)
  - þú ert 80 ára eða eldri
  - ef þú ert 60 kg að þyngd eða minna.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi. Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

#### Til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótum og í æðum í lungum

Ráðlagður skammtur er **tvær töflur** af Apixaban Accord **5 mg** tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, til dæmis tvær töflur að morgni og tvær að kvöldi.

Að 7 dögum liðnum er ráðlagður dagskammtur **ein tafla** af Apixaban Accord **5 mg** tvisvar á sólarhring, til dæmis ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

#### Sem forvörn gegn endurkomu blóðtappa að að lokinni 6 mánaða meðferð

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Apixaban Accord **2,5 mg** tvisvar á sólarhring, t.d. ein tafla að morgni og ein að kvöldi.

Læknirinn ákveður hversu lengi meðferð þarf að halda áfram.

#### Læknirinn gæti breytt segavarnarmeðferð þinni sem hér segir:

- *Breytt úr Apixaban Accord í segavarnarlyf*  
Hættu að nota Apixaban Accord. Byrjaðu meðferð með segavarnarlyfinu (t.d. heparíni) þegar þú hefur átt að taka næstu töflu.
- *Breytt úr segavarnarlyfi í Apixaban Accord*  
Hættu að nota segavarnarlyfið. Byrjaðu meðferð með Apixaban Accord þegar þú hefur átt að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu, haltu síðan áfram eins og venjulega.
- *Breytt úr segavarnarlyfi sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín) í Apixaban Accord*  
Hættu að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að framkvæma blóðrannsókn og láta þig síðan vita hvenær þú átt að byrja að nota Apixaban Accord.
- *Breytt úr Apixaban Accord í segavarnarlyf sem inniheldur K-vítamín hemil (t.d. warfarín)*

Ef læknirinn segir þér að þú þurfir að byrja að nota lyfið sem inniheldur K-vítamín hemil átt þú að halda áfram að nota Apixaban Accord í a.m.k. 2 daga eftir að þú færð fyrsta skammtinn af lyfinu sem inniheldur K-vítamín hemil. Læknirinn þarf að gera blóðpróf og láta þig síðan vita hvenær þú átt að hætta að nota Apixaban Accord.

#### **Sjúklingar sem fá rafvendingu**

Ef leiðrétt þarf óeðlilegan hjartslátt með aðferð sem kallast rafvending, skal taka lyfið á þeim tímum sem læknirinn hefur mælt fyrir um til að koma í veg fyrir blóðtappa í æðum í heilanum og í öðrum æðum líkamans.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

**Látið lækninn tafarlaust vita** ef stærri skammtur af Apixaban Accord en mælt er fyrir um er tekinn. Hafðið þakkinguna meðferðis, jafnvel þótt engar töflur séu eftir.

Ef stærri skammtur af Apixaban Accord en mælt er fyrir um er tekinn getur blæðingarhætta aukist. Ef blæðing á sér stað getur verið þörf á skurðaðgerð, blóðgjöf eða öðrum meðferðum sem geta snúið við virkni hemla gegn storkuþætti Xa.

#### **Ef gleymist að taka Apixaban Accord**

- Takið skammtinn um leið og munað er eftir því og:
  - takið næsta Apixaban Accord skammt á venjulegum tíma
  - haldið síðan áfram eins og venjulega.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum **ef þú ert ekki viss eða ef meira en einn skammtur hefur gleymst.**

#### **Ef hætt er að nota Apixaban Accord**

Ekki á að hætta að taka lyfið nema að höfðu samráði við lækni því að hættan á myndun blóðtappa getur aukist ef meðferð er hætt of snemma.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Algengasta aukaverkun af lyfinu er blæðing sem getur hugsanlega verið lífshættuleg og krafist tafarlausrar læknisaðstoðar.

Eftirtaldar aukaverkanir eru þekktar ef Apixaban Accord er tekið til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í hjarta hjá sjúklingum með óreglulegan hjartslátt og a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar.

#### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)**

- Blæðing, þar með talið:
  - í augum
  - í maga eða görnum
  - frá endaþarmi
  - blóð í þvagi
  - frá nefi
  - frá gómum
  - marblettir og bólga
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva
- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirliði eða hröðum hjartslætti
- Ógleði
- Blóðpróf geta sýnt:
  - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT)

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)**

- Blæðing:
  - í heila eða mænugöngum
  - í munni eða blóð í munnvatni þegar þú hóstar
  - inn í kviðarhol eða frá leggöngum
  - ljóst/rautt blóð í hægðum
  - eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytlar úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða stungustað
  - úr gyllinæð

- próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun)
- Blóðpróf geta sýnt:
  - óeðlilega lifrarstarfsemi
  - aukningu nokkurra lifrarensíma
  - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.
- Húðútbrot
- Kláði
- Hárlös
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. Hafið tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhver þessara einkenna.

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)**

- Blæðing:
  - í lungum eða hálsi
  - inn í rými aftan við kviðarhol
  - í vöðva

### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)**

- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaroði*).

### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**

- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.

Eftirfarandi aukaverkanir eru þekktar ef Apixaban Accord er tekið sem meðferð við eða forvörn gegn enduruppkomu blóðtappa í bláæðum í fótum og blóðtappa í æðum í lungum.

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)**

- Blæðing, þar með talið:
  - frá nefi
  - frá gómum
  - blóð í þvagi
  - marblettir og bólga
  - í maga, í görnum, úr endaparmi
  - í munni
  - úr leggöngum
- Blóðleysi sem getur valdið þreytu og fölva
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun)
- Ógleði
- Húðútbrot
- Blóðpróf geta sýnt:
  - hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT) eða alanín amínótransferasa (ALAT)

### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)**

- Lágþrýstingur sem getur valdið yfirlíði eða hröðum hjartslætti
- Blæðing:
  - í augum
  - í munni eða blóð í munnvatni þegar þú hóstar
  - ljóst/rautt blóð í hægðum
  - próf sem sýna blóð í hægðum eða þvagi

- eftir skurðaðgerð þ.m.t. marblettir og bólga, blóð eða vökvi sem seytlar úr skurðsári/skurðstað (sáraseyting) eða frá stungustað
- úr gyllinæð
- í vöðva
- Kláði
- Hárlos
- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið bólgu í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki og öndunarerfiðleikum. **Hafið tafarlaust samband við lækni** ef vart verður við einhver þessara einkenna.
- Blóðpróf geta sýnt:
  - óeðlilega lifrarstarfsemi
  - aukningu nokkurra lifrarensíma
  - aukningu á bilirúbíni, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun húðar og augna.

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

Blæðing:

- í heilanum eða í mænugöngum
- í lungum

### Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Blæðing:
  - inn í kviðarhol eða inn í rými aftan við kviðarhol
- Húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líkjast litlum skotskífum (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring á jaðrinum) (*regnbogaróði*).
- Bólga í æðum (æðabólga) sem getur valdið útbrotum í húð eða litlum, flötum, rauðum, kringlóttum blettum undir yfirborði húðarinnar eða mari.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Apixaban Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## Apixaban Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apixaban. Hver tafla inniheldur 2,5 mg apixaban.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: **laktósi (sjá kafla 2)**, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, natríumlaurylsúlfat, magnesíumsterat.
  - Filmuhúð: **laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2)**, hýprómellósi, títantvíoxíð, tríacetín, rautt járnnoxíð (E172).

## Útlit Apixaban Accord og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar og þrykktar með „IU2“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

PVC/PVdC-álþynnur fást með 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, og 200 filmuhúðuðum töflum.

PVC/PVdC-álþynnur fást í götuðum stakskammta þynnum með 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmuhúðaðri töflu.

HDPE glas með loki úr pólýprópýleni með barnalæsingu/skrúfgangi sem inniheldur 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## Öryggisspjald fyrir sjúklinga: upplýsingar um meðhöndlun

Öryggisspjald fyrir sjúklinga er að finna í pakkanum með Apixaban Accord, ásamt fylgiseðli eða lækni­rinn kann að afhenda þér svipað kort. Á öryggisspjaldinu eru upplýsingar sem munu gagnast þér og upplýsa aðra lækna um að þú notir Apixaban Accord. **Þetta kort skaltu alltaf bera á þér.**

1. Taktu kortið
2. Aðskildu þann hluta sem er á þínu tungumáli (kortið er með gataða jaðra til að auðvelda þetta)
3. Fylltu út eftirfarandi hluta eða biðdu læk­ninn þinn að gera það:
  - Nafn:
  - Fæðingardagur:
  - Ábending:
  - Skammtur: .....mg tvisvar á sólarhring
  - Nafn læknis:
  - Símanúmer læknis:
4. Brjóttu kortið saman og berðu það alltaf á þér

## Markaðsleyfishafi og framleiðandi

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.