

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 2,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 51,97 mg laktose (se pkt. 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Gule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IU1" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse $\geq$ II).

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av VTE (VTEp): elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi hos voksne

Anbefalt dose apiksaban er 2,5 mg tatt peroralt to ganger daglig. Første dose bør tas 12 til 24 timer etter kirurgisk inngrep.

Legen må vurdere de potensielle fordeler av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse så vel som risikoen for post-kirurgisk blødning når man bestemmer tid for administrasjon innenfor dette tidsvinduet.

Hos pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi

Anbefalt behandlingsvarighet er 32 til 38 dager.

Hos pasienter som har gjennomgått kneprotesekirurgi
Anbefalt behandlingsvarighet er 10 til 14 dager.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf)

Anbefalt dose apiksaban er 5 mg tatt peroralt to ganger daglig.

Dosereduksjon

Anbefalt dose av apiksaban er 2,5 mg tatt peroralt to ganger daglig hos pasienter med NVAf og minst to av følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg, eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen bør fortsettes over en lang periode.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet) hos voksne

Den anbefalte dosen av apiksaban for behandling av akutt DVT og behandling av LE er 10 mg tatt peroralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene etterfulgt av 5 mg tatt peroralt 2 ganger daglig. Ifølge tilgjengelige medisinske retningslinjer bør kort varighet av behandling (minst 3 måneder) være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering).

Den anbefalte dosen av apiksaban for forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg tatt peroralt 2 ganger daglig. Når forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant, som angitt i Tabell 1 nedenfor (se også pkt. 5.1).

Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTet)

	Doseringsplan	Maks daglig dose
Behandling av DVT eller LE	10 mg 2 ganger daglig i de 7 første dagene	20 mg
	etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig	10 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter fullført 6 måneders behandling for DVT eller LE	2,5 mg 2 ganger daglig	5 mg

Varigheten av den samlede behandlingen bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter

Behandling med apiksaban til pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år skal startes etter minst 5 dager med initial parenteral antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Behandling med apiksaban hos pediatriske pasienter er basert på vektdifferensiert dosering. Den anbefalte dosen av apiksaban hos pediatriske pasienter som veier ≥ 35 kg er vist i tabell 2.

Tabell 2: Doseanbefaling for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter som veier ≥ 35 kg (etter innledende parenteral antikoagulasjon)

Kroppsvekt (kg)	Dag 1-7		Dag 8 og senere	
	Doseringsplan	Maks daglig dose	Doseringsplan	Maks daglig dose
≥ 35	10 mg to ganger daglig	20 mg	5 mg to ganger daglig	10 mg

For pediatriske pasienter som veier < 35 kg, se preparatomtalen for andre markedsførte apiksabangrannulater i kapsler som åpnes og apiksaban drasjert granulat i doseposer.

Basert på retningslinjer for VTE-behandling i den pediatriske populasjonen, skal varigheten av den samlede behandlingen tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen og risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dose hos voksne og pediatriske pasienter

En glemt morgendose skal tas umiddelbart når det oppdages, og den kan tas sammen med kveldsdosen. En glemt kveldsdose kan bare tas i løpet av samme kveld, pasienten skal ikke ta to doser neste morgen. Pasienten skal fortsette med inntaket av den vanlige dosen to ganger daglig som anbefalt den påfølgende dagen.

Endring

Endring av behandling fra parenterale antikoagulantia til Apixaban Accord (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose (se pkt. 4.5). Disse legemidlene bør ikke administreres samtidig.

Endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban Accord

Når pasienter settes over fra behandling med vitamin K-antagonister (VKA) til Apixaban Accord, bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Apixaban Accord igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er < 2.

Endring fra Apixaban Accord til VKA-behandling

Når pasienter settes over fra behandling med Apixaban Accord til VKA-behandling, bør administrering av Apixaban Accord fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering av Apixaban Accord med VKA-behandling bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Apixaban Accord. Samtidig administrering av Apixaban Accord og VKA-behandling bør fortsettes inntil INR er ≥ 2 .

Det finnes ingen tilgjengelige data for pediatriske pasienter.

Eldre

VTEp og VTEt – Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon i starten av pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne

Hos voksne pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende anbefalinger:

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig (se underavsnittet om dosereduksjon ovenfor). Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos voksne med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) skal apiksaban brukes med forsiktighet;
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf), skal pasientene motta laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig.

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra voksne og begrensede data fra pediatriske pasienter (se pkt. 5.2), er det ikke nødvendig med dosejustering hos pediatriske pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Apiksaban er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Apixaban Accord er kontraindisert hos voksne med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3)

Det er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

Skal brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymverdier alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) $> 2 \times$ ULN eller total bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal Apixaban Accord brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med Apixaban Accord, bør det utføres en leverfunksjonstest.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kroppsvekt

VTEp og VTEt - Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAf - Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se *Dosereduksjon* i starten av pkt. 4.2).

Pediatrisk administrering av apiksaban er basert på et fastdoseregime etter vekt (se pkt. 4.2).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter som gjennomgår kateterablasjon (NVAf)

Pasienter kan fortsette behandlingen med apiksaban når de gjennomgår kateterablasjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med apiksaban kan startes opp eller fortsettes hos voksne med NVAf som kan ha behov for konvertering.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia bør det vurderes å utelukke tromber i venstre atrium ved hjelp av bildediagnostikk (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller computertomografi (CT)) før konvertering, i henhold til etablerte medisinske retningslinjer.

Pasienter som skal starte opp behandling med apiksaban bør ta 5 mg to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon (se pkt. 5.1).

Doseringsregimet bør reduseres til 2,5 mg apiksaban to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor).

Dersom konvertering er nødvendig før 5 doser apiksaban kan administreres, bør en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg to ganger daglig. Doseringregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg to ganger daglig dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor). Metningsdosen bør administreres minst 2 timer før konvertering (se pkt. 5.1).

For alle pasienter som skal gjennomgå konvertering bør det bekreftes at pasienten har tatt apiksaban som forskrevet forut for konvertering. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med NVAF og akutt koronarsyndrom (ACS) og/eller perkutan koronar intervensjon (PCI)
Det er begrenset erfaring fra behandling av NVAF-pasienter med apiksaban ved anbefalt dose i kombinasjon med platehemmere hos pasienter med ACS og/eller hos pasienter som gjennomgår PCI etter hemostase er oppnådd (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Apixaban Accord hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år er ikke fastslått for andre indikasjoner enn behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE. Det foreligger ingen data for nyfødte og for andre indikasjoner (se også pkt. 5.1). Apixaban Accord anbefales derfor ikke til bruk hos nyfødte og hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år ved andre indikasjoner enn behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Sikkerhet og effekt av Apixaban Accord hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått for indikasjon for forebygging av tromboembolisme. For tiden tilgjengelige data om forebygging av tromboembolisme er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte hos voksne og pediatriske pasienter

Peroral bruk.

Apixaban Accord bør svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan Apixaban Accord-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % glukose i vann (G5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres peroralt (se pkt. 5.2). Apixaban Accord-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller G5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Apixaban Accord-tabletter er stabile i vann, G5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjoner eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), perorale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH er gitt ved

doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentral venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia, skal pasienter som tar apixaban overvåkes nøye for tegn til blødning. Det anbefales å brukes med forsiktighet ved tilstander der det er økt risiko for blødninger. Behandlingen med apixaban bør avbrytes dersom det oppstår alvorlige blødninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi (se pkt. 5.1).

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker den farmakodynamiske effekten av apiksaban, er tilgjengelig for voksne. Sikkerhet og effekt er imidlertid ikke fastslått hos pediatriske pasienter (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Transfusjon av ferskfrosset plasma, administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan vurderes. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos pediatriske og voksne som har fått apiksaban.

Interaksjon med andre legemidler som påvirker homeostasen

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av apiksaban og platehemmere øker risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban (se pkt. 4.5).

Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban.

I en klinisk studie på voksne med atrieflimmer, viste samtidig bruk av acetylsalisylsyre (ASA) en økning i alvorlig blødningsrisiko med apiksaban fra 1,8 % per år til 3,4 % per år og økt blødningsrisiko på warfarin fra 2,7 % per år til 4,6 % per år. I denne kliniske studien var det begrenset (2,1 %) bruk av samtidig dobbelterapi med platehemmere (se pkt. 5.1).

En klinisk studie inkluderte pasienter med atrieflimmer med ACS og/eller pasienter som gjennomgikk PCI og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hemmer, med eller uten ASA, og oral antikoagulant (enten apiksaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig bruk av ASA økte risikoen for alvorlig ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)- eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major)-blødning fra 16,4 % per år til 33,1 % per år hos pasienter behandlet med apiksaban (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie på høyrisikopasienter med postakutt koronarsyndrom uten atrieflimmer, karakterisert av flere kardiale eller ikke-kardiale komorbiditeter, som brukte ASA eller kombinasjonen av ASA og klopidoogrel, viste en signifikant økning i risiko for alvorlige ISTH-blødninger ble rapportert for apiksaban (5,13 % per år) sammenlignet med placebo (2,04 % per år).

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk betydelige blødningshendelser hos de 12 pediatrike pasientene som samtidig ble behandlet med apiksaban og ASA ≤ 165 mg daglig.

Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag

Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban (se pkt 4.5).

Pasienter med kunstige hjerteklaffer

Sikkerhet og effekt av apiksaban er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer, med eller uten atrieflimmer. Bruk av apiksaban er derfor ikke anbefalt ved denne tilstanden.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med kunstige hjerteklaffer, og bruk av apiksaban er derfor ikke anbefalt.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

Direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) inkludert apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K antagonist.

Kirurgi og invasive prosedyrer

Apiksaban bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel.

Apiksaban bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet til å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres.

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes bør forsiktighet utvises, med hensyn til en økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen.

Apiksaban bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert (for konvertering, se pkt. 4.2).

For pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer er det ikke nødvendig å avbryte behandling med apiksaban (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Midlertidig seponering

Seponering av antikoagulantia, inkludert apiksaban, for aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose hos pasientene. Avbrytelse av behandling bør unngås og dersom antikoagulasjon med apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen startes på nytt så raskt som mulig.

Spinal/epidural anestesi eller punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal/epidural anestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural- eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial

intervensjon må legen vurdere mulige nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Det er ingen klinisk erfaring ved bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural- eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Som med alle nye antikoagulanter er erfaring med nevroaksial blokkade begrenset og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av apiksaban ved nevroaksial blokkade.

Det finnes ingen tilgjengelige data om tidspunktet for plassering eller fjerning av nevroaksialkateter hos pediatriske pasienter som behandles med apiksaban. I slike tilfeller skal apiksaban seponeres og et korttidsvirkende parenteralt antikoagulasjonsmiddel vurderes.

Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi

Apiksaban er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt av apiksaban ikke har blitt fastslått under disse kliniske forholdene.

Pasienter med aktiv kreft

Pasienter med aktiv kreft kan ha større risiko for både venøs tromboembolisme og blødninger. Når apiksaban vurderes til behandling av DVT eller PE hos kreftpasienter, skal nytte-risiko nøye vurderes (se også pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Voksne

Begrensede kliniske data kan tyde på at plasmakonsentrasjonen av apiksaban er forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) som kan føre til økende blødningsrisiko. For forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), skal apiksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

For forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf), bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) og pasienter med serum kreatinin 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg bruke laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig. (se pkt. 4.2).

Da det er manglende klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/min, eller hos pasienter som gjennomgår dialyse, er apiksaban derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatriske pasienter

Pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt undersøkt og skal derfor ikke få apiksaban (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre pasienter

Økende alder kan øke blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Videre bør samtidig administrering av apiksaban med ASA hos eldre pasienter anvendes med forsiktighet på grunn av en potensielt høyere blødningsrisiko.

Kroppsvekt

Hos voksne kan lav kroppsvekt (< 60 kg) øke blødningsrisikoen (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Apiksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Bør brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzym ALT/AST $> 2 \times$ ULN eller total bilirubin $\geq 1.5 \times$ ULN var ekskludert i kliniske studier. Apiksaban bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban bør det utføres en leverfunksjonstest.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Interaksjon med hemmere av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp)

Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig mottar systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse legemidlene kan fordoble apiksabaneksponeringen (se pkt. 4.5) eller mer når tilleggsfaktorer som forhöyer apiksabaneksponeringen (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er tilstede.

Det foreligger ingen kliniske data for pediatriske pasienter som samtidig får systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp

Samtidig bruk av apiksaban med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til ca. 50 % reduksjon i apiksabaneksponeringen. I en klinisk studie hos pasienter med atrieflimmer ble redusert effekt og en høyere blødningsrisiko observert ved samtidig administrasjon av apiksaban og sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp sammenlignet med apiksaban alene.

Hos pasienter som får systemisk behandling samtidig med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

- for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAf og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE bør apiksaban brukes med forsiktighet;
- for behandling av DVT og behandling av LE bør ikke apiksaban brukes, da effekten kan bli påvirket.

Det foreligger ingen kliniske data for pediatriske pasienter som samtidig får systemisk behandling med sterke induktorer av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Hoftebruddskirurgi

Apiksaban har ikke blitt undersøkt i kliniske studier med pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi for å evaluere effekt og sikkerhet hos disse pasientene. Derfor er det ikke anbefalt hos disse pasientene.

Laboratorieparametre

Koagulasjonstester [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet av virkningsmekanismen til apiksaban. Forandringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet (se pkt. 5.1).

Informasjon om hjelpestoffer

Apixaban Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban med ketokonazol (400 mg én gang daglig) som er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling i gjennomsnittlig AUC for apiksaban og 1,6 ganger økning i gjennomsnittlig C_{max} for apiksaban.

Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (for eks. ritonavir).(se pkt. 4.4).

Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, (f.eks. amiodaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproksen, verapamil) er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad. Ingen dosejustering er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere som ikke anses som sterke hemmere. For eksempel førte diltiazem (360 mg én gang daglig), ansett som en moderat CYP3A4-hemmer og svak P-gp-hemmer, til 1,4 ganger økning i gjennomsnittlig AUC og 1,3 ganger økning i C_{max} for apiksaban. Naproksen (500 mg enkeltdose), en hemmer av P-gp, men ikke hemmer av CYP3A4, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig), en hemmer av P-gp og en sterk hemmer av CYP3A4, førte til 1,6 ganger og 1,3 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban.

Induktorer av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban og rifampicin, en sterk induktor av både CYP3A4 og P-gp, førte til tilnærmet 54 % og 42 % reduksjon i henholdsvis AUC og C_{max} for apiksaban. Samtidig bruk av apiksaban med andre sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Ingen dosejustering for apiksaban er nødvendig når slike legemidler administreres samtidig med disse legemidlene. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAf, og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRIs/SNRIs og NSAIDs

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert unntatt under spesifikke forhold ved bytte av behandling med antikoagulant, når UFH er gitt ved doser som er nødvendig for å opprettholde et åpent sentralt venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

Etter kombinert administrasjon av enoksaparin (40 mg enkeltdose) med apiksaban (5 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på aktiviteten til anti-Faktor Xa.

Det var ikke evidens for farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner når apiksaban ble administrert samtidig med ASA 325 mg én gang daglig.

Samtidig administrasjon av apiksaban med klopido­gre­l (75 mg én gang daglig) eller med kombinasjonen av klopido­gre­l 75 mg og ASA 162 mg én gang daglig, eller med prasugrel (60 mg etterfulgt av 10 mg én gang daglig) i fase I-studier, ga ingen relevant økning i blødningstidsmønster (template bleeding time), ytterligere hemming av blodplateaggregasjon sammenlignet med administrasjon av antiblodplatemidler uten apiksaban. Økning i koagulasjonstester (PT, INR og aPTT) var konsistente med effekten av apiksaban alene.

Naproxen (500 mg), en hemmer av P-gp, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Tilsvarende økninger i koagulasjonstester ble observert for apiksaban. Ingen forandringer ble observert på effekten av naproxen på arakidonsyreindusert blodplateaggregasjon og ingen klinisk relevant forlengelse av blødningstid ble observert etter samtidig administrasjon av apiksaban og naproxen.

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Apiksaban bør brukes med forsiktighet når gitt samtidig med SSRIer/SNRIer, NSAIDs, ASA og/eller P2Y₁₂-hemmere fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre platehemmere (som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, dipyridamol, dekstran eller sulfipyrazon) eller trombolytiske legemidler. Siden slike legemidler øker blødningsrisikoen er samtidig bruk av disse legemidlene sammen med apiksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk betydelige blødningshendelser hos de 12 pediatriske pasientene som samtidig ble behandlet med apiksaban og ASA $\leq$ 165 mg daglig.

Andre samtidige behandlinger

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert når apiksaban ble administrert samtidig med atenolol eller famotidin. Samtidig administrasjon av apiksaban 10 mg med atenolol 100 mg hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apiksaban. Etter samtidig administrasjon av de to legemidlene var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban 15 % og 18 % lavere enn når det ble administrert alene. Administrasjonen av apiksaban 10 mg med famotidin 40 mg hadde ingen effekt på AUC eller C_{max} for apiksaban.

Effekten av apiksaban på andre legemidler

In vitro-studier av apiksaban viste ingen hemmende effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og viste svak hemmende effekt på aktiviteten av CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ved konsentrasjoner som er signifikant høyere enn høyeste plasmakonsentrasjon observert hos pasienter. Apiksaban induserte ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en konsentrasjon på opptil 20 μM . Derfor forventes det ikke at apiksaban endrer metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Apiksaban er ikke en signifikant hemmer av P-gp.

I studier gjort på friske personer, som beskrevet under, endret ikke apiksaban farmakokinetikken til digoksin, naproxen eller atenolol i betydelig grad.

Digoksin

Samtidig administrasjon av apiksaban (20 mg én gang daglig) og digoksin (0,25 mg én gang daglig), et P-gp substrat, påvirket ikke AUC eller C_{max} for digoksin. Apiksaban hemmer derfor ikke P-gp mediert substrattransport.

Naproxen

Samtidig administrasjon av enkeltdoser av apiksaban (10 mg) og naproxen (500 mg), et vanlig brukt NSAID, hadde ikke effekt på AUC eller C_{max} for naproxen.

Atenolol

Samtidig administrasjon av en enkeltdose med apiksaban (10 mg) og atenolol (100 mg), en vanlig betablokker, endret ikke farmakokinetikken til atenolol.

Aktivt kull

Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering (se pkt. 4.9).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier for den pедиатriske populasjonen.

De ovennevnte interaksjonsdataene ble innhentet hos voksne, og advarslene i avsnitt 4.4 bør tas i betraktning for den pедиатriske populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av apiksaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av apiksaban under graviditet.

Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med apiksaban skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Studier på dyr dosert med apiksaban viste ingen effekt på fertilitet.(se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apixaban Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til apiksaban hos voksne har blitt undersøkt i syv kliniske studier, fase III, hvor mer enn 21 000 pasienter var inkludert: mer enn 5 000 pasienter i VTEp-studier, mer enn 11 000 pasienter i NVAf-studier og mer enn 4 000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 20 dager, 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

Vanlige bivirkninger var blødning, kontusjon, neseblødning og hematom (se tabell 3 for bivirkningsprofil og forekomst ved indikasjon).

I VTEp-studiene opplevde totalt 11 % av pasientene som ble behandlet med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig bivirkninger. Den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban var 10 % i apiksaban vs enoxaparinstudier.

I NVAf-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 24,3 % i apiksaban vs warfarinstudien, og 9,6% i apiksaban vs acetylsalisylsyre studien. I apiksaban vs warfarinstudien var forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, nedre GI, og rektal blødning) med apiksaban 0,76 %/år. Forekomsten av ISTH alvorlig intraokulær blødning med apiksaban var 0,18 %/år.

I VTEt-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 15,6 % i apiksaban vs enoxaparin/warfarinstudien og 13,3 % i apiksaban vs placebostudien (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser bivirkninger rangert etter organklasser og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) hos voksne for henholdsvis VTEp, NVAF og VTEt og hos pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år for VTEt og forebygging av tilbakevendende VTE.

Bivirkningsfrekvensene rapportert i tabell 3 for pediatriske pasienter er hentet fra studie CV185325, der deltakerne fikk apiksaban for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Tabell 3: Bivirkninger i tabellform

Organklasser	Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp)	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) hos voksne	Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>				
Anemi	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige [‡]
Pruritus	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige*	Vanlige
Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hjerneblødning [†]	Ikke kjent	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Øyesykdommer</i>				
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Karsykdommer</i>				
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Intra-abdominal blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
Neseblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i luftveiene	Ikke kjent	Sjeldne	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hemoroideblødninger	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i munn	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Sjeldne	Vanlige	Vanlige	Vanlige

Organklassesystem	Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp)	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet) hos voksne	Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år
Retroperitoneal blødning	Ikke kjent	Sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Økt gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
Hudutslett	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Alopeci	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Erythema multiforme	Ikke kjent	Svært sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Kutan vaskulitt	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
Muskeblødning	Sjeldne	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
Hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Antikoagulantrelatert nefropati	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige ^s
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
Blødning på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Undersøkelser</i>				
Okkult blod positiv	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>				
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødninger etter operasjon (inkludert hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematoma på snittstedet), operasjonsblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Traumatisk blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

* Det var ingen tilfeller av generell kløe (pruritus) i CV185057 (langtids forebygging av VTE)

† Termen "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle og intraspinal blødninger (dvs. blødende hjerneslag eller putaminal, cerebellar, intraventrikulær eller subdural blødning).

‡ Inkluderer anafylaktisk reaksjon, legemiddeloverfølsomhet og overfølsomhet.

§ Omfatter kraftige menstruasjonsblødninger, intermenstruelle blødninger og vaginalblødninger.

Bruken av apiksaban kan være assosiert med økt fare for okkult eller synlig blødning fra hvilket som helst organ eller vev, som igjen kan resultere i posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad kan variere i forhold til område og grad eller blødningsomfanget (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til apiksaban er undersøkt i 1 fase I- og 3 kliniske fase II/III-studier som inkluderte 970 pasienter. Av disse pasientene fikk 568 pasienter én eller flere doser apiksaban med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 1, 24, 331 og 80 dager (se pkt. 5.1). Pasientene fikk vektjusterte doser av en alderstilpasset formulering av apiksaban.

Samlet sett var sikkerhetsprofilen for apiksaban hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år lik sikkerhetsprofilen hos voksne og var generelt konsistent i alle de ulike pediatriske aldersgruppene.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pediatriske pasienter var epistakse og unormal vaginal blødning (bivirkningsprofil og hyppighet etter indikasjon er oppført i tabell 3).

Hos pediatriske pasienter ble epistakse (svært vanlig), unormal vaginal blødning (svært vanlig), overfølsomhet og anafylaksi (vanlig), kløe (vanlig), hypotensjon (vanlig), hematochezi (vanlig), økt aspartataminotransferase (vanlig), alopesi (vanlig) og postoperativ blødning (vanlig) rapportert hyppigere sammenlignet med voksne som ble behandlet med apiksaban, men i samme frekvenskategori som de pediatriske pasientene med standardbehandling (SOC)-armen; det eneste unntaket var unormal vaginal blødning, som ble rapportert som vanlig i SOC-armen. I alle tilfeller unntatt ett ble det rapportert om forhøyede levertransaminaser hos pediatriske pasienter som fikk samtidig kjemoterapi for en underliggende malignitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initierting av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase, transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, bør vurderes (se pkt. 4.4).

I kontrollerte kliniske studier viste apiksaban administrert peroralt hos friske voksne personer i doser opp til 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig (BID) i 7 dager eller 50 mg én gang daglig (OD) i 3 dager) ingen kliniske relevante bivirkninger.

Administrasjon av aktivt kull hos friske voksne personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på C_{max} . Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert alene til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer, da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Derfor kan aktivt kull vurderes ved behandling av overdose eller uheldig inntak av apiksaban.

Hemodialyse reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble gitt peroralt. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Et reverserende middel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) er tilgjengelig for voksne i situasjoner der reversering av antikoagulasjon er nødvendig på grunn av livstruende eller ukontrollert blødning (se pkt. 4.4). Administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes. Reversering av apiksabans farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos personer som har fått apiksaban. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får apiksaban. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker den farmakodynamiske effekten av apiksaban er ikke etablert i den pediatriske populasjonen (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes.

Dersom det er alvorlig blødning, så skal det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apiksaban er en potent, peroral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Den krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Apiksaban hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Apiksaban har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apiksaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Prekliniske studier av apiksaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene til apiksaban reflekterer virkningsmekanismen (faktor Xa-hemming). Som et resultat av faktor Xa-hemming, forlenger apiksaban koagulasjonstestene som for eksempel protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). Hos voksne er endringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose små og underlagt høy grad av variabilitet. De anbefales ikke til testing av de farmakodynamiske effektene til apiksaban. Ved analyser av trombindannelse reduserte apiksaban det endogene trombinpotensialet, et mål for trombindannelse i humant plasma.

Apiksaban viser også anti-faktor Xa-aktivitet som fremgår av reduksjon i enzymaktiviteten til faktor Xa i flere kommersielle "anti-Factor Xa-kits", resultatene varierer imidlertid fra et kit til et annet. Data fra kliniske studier blant voksne er kun tilgjengelig for Rotachrom® Heparin kromogenanalysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en nær direkte lineær sammenheng med plasmakonsentrasjonen av apiksaban, og når maksimalverdi på samme tid som apiksaban når maksimale plasmakonsentrasjoner. Forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmet lineær over et bredt doseområde for apiksaban. Resultater fra pediatriske studier med apiksaban indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og AXA er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av FXa.

Tabell 4 nedenfor viser beregnet steady state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet for hver indikasjon for voksne. Hos pasienter som bruker apiksaban for forebygging av VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, var fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner mindre enn 1,6 ganger. Hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 1,7 ganger. Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 2,2 ganger.

Tabell 4: Beregnet apiksaban steady-state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet				
	Apix. C _{maks} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet maks (IE/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet min (IE/ml)
	Median [5., 95. persentil]			
Forebygging av VTE: elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi				
2,5 mg to ganger daglig	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Forebygging av slag og systemisk embolisme: NVAF				
2,5 mg to ganger daglig*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3.3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to ganger daglig	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)				
2,5 mg to ganger daglig	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg to ganger daglig	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0,91, 5,2]	1.0 [0,33, 2,9]
10 mg to ganger daglig	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1,8, 10,8]	1.9 [0,64, 5,8]

* Populasjonsbasert dosejustering ved 2 av 3 dosereduksjonskriterier i ARISTOTLE-studien.

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig eksponeringsovervåkning, kan det være nyttig med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse i spesielle situasjoner hvor kunnskap om apiksabaneksponering kan bidra til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdose og akuttkirurgi.

Pediatrisk populasjon

I de pediatriske apiksabanstudiene ble STA® Liquid Anti-Xa-apiksabananalysen brukt. Resultater fra disse studiene indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og anti-faktor Xa-aktivitet (AXA) er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av FXa.

På alle vektnivåer 9 til ≥ 35 kg i studie CV185155 varierte det geometriske gjennomsnittet (%CV) for AXA min og AXA maks mellom 27,1 (22,2) ng/ml og 71,9 (17,3) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (%CV) for C_{minss} og C_{maxss} på 30,3 (22) ng/ml og 80,8 (16,8) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 2,5 mg to ganger daglig.

På alle vektnivåer 6 til ≥ 35 kg i studie CV185362 varierte det geometriske gjennomsnittet (%CV) for AXA min og AXA maks mellom 67,1 (30,2) ng/ml og 213 (41,7) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (%CV) for C_{minss} og C_{maxss} på 71,3 (61,3) ng/ml og 230 (39,5) ng/ml.

Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 5 mg to ganger daglig.

På alle vektintervaller 6 til ≥ 35 kg i studie CV185325 varierte det geometriske gjennomsnittet (%CV) for AXA min og AXA maks mellom 47,1 (57,2) ng/ml og 146 (40,2) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (%CV) for C_{min}ss og C_{max}ss på 50 (54,5) ng/ml og 144 (36,9) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 5 mg to ganger daglig.

Den forventede steady state-eksponeringen og anti-faktor-Xa-aktiviteten for de pediatriske studiene tyder på at steady state-topp-til-bunn-fluktuasjonen i konsentrasjon av apiksaban og AXA-nivåer var omtrent 3 ganger (min, maks: 2,65-3,22) i den totale populasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av VTE (VTEp): elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

Det kliniske programmet for apiksaban ble utformet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av VTE hos et bredt spekter av voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte eller kneprotesekirurgi. Totalt 8464 pasienter ble randomisert i to pivotale, dobbeltblinde, multinasjonale studier hvor apiksaban 2,5 mg gitt peroralt to ganger daglig (4236 pasienter) og enoksaparin 40 mg én gang daglig (4228 pasienter) ble sammenlignet. Inkludert i denne totalen var 1262 pasienter (618 i apiksabangruppen) 75 år eller eldre, 1004 pasienter (499 i apiksabangruppen) med lav kroppsvekt (≤ 60 kg), 1495 pasienter (743 i apiksabangruppen) med BMI ≥ 33 kg/m², og 415 pasienter (203 i apiksabangruppen) med moderat nedsatt nyrefunksjon.

ADVANCE-3-studien inkluderte 5407 pasienter som gjennomgikk elektiv hofteprotesekirurgi, og ADVANCE-2 studien inkluderte 3057 pasienter som gjennomgikk elektiv kneprotesekirurgi. Personene fikk enten apiksaban 2,5 mg gitt peroralt to ganger daglig (po bid) eller enoksaparin 40 mg administrert subkutant én gang daglig (sc od). Den første apiksabandosen ble gitt 12-24 timer etter kirurgi, mens enoksaparin ble startet 9 til 15 timer før kirurgi. Både apiksaban og enoksaparin ble gitt i 32-38 dager i ADVANCE-3-studien og i 10-14 dager i ADVANCE-2-studien.

Basert på pasientens medisinske historie i den undersøkte populasjonen i ADVANCE 3 og ADVANCE 2 (8464 pasienter), hadde 46% hypertensjon, 10% hyperlipidemi, 9% diabetes, og 8% koronar hjertesykdom.

Apiksaban viste en statistisk større reduksjon i det primære endepunktet, en kombinasjon av alle VTE/alle dødsårsaker, og i det viktige VTE-endepunktet, en kombinasjon av proksimal DVT, ikke-fatal LE, og VTE-relatert død, sammenlignet med enoksaparin for både elektiv hofte- og kneprotesekirurgi (se tabell 5).

Tabell 5: Effektnesultater fra pivotale fase III-studier

Studie	ADVANCE-3 (hofte)			ADVANCE-2 (kne)		
Studiebehandling	Apiksaban	Enoksaparin	p-verdi	Apiksaban	Enoksaparin	p-verdi
Dosering	2,5 mg po to	40 mg sc én		2,5 mg po	40 mg sc én	
Behandlingsvarighet	ganger daglig 35 $\pm$ 3 d	gang daglig 35 $\pm$ 3 d		to ganger daglig 12 $\pm$ 2 d	40 mg sc én gang daglig 12 $\pm$ 2 d	
Total VTE/alle dødsårsaker						
Antall hendelser/personer	27/1,949	74/1,917	< 0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Hendelsesrate	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37 %	
Relativ risiko	0,36			0,62		
95 % KI	(0,22, 0,54)			(0,51, 0,74)		
Alvorlig VTE						

Antall hendelser/personer	10/2,199 0,45 %	25/2,195 1,14 %	0,0107	13/1,195 1,09 %	26/1,199 2,17 %	0,0373
Hendelsesrate						
Relativ risiko	0,40		0,0107	0,50		0,0373
95 % KI	(0,15, 0,80)			(0,26, 0,97)		

Sikkerhetsendepunktene alvorlig blødning, kombinasjonen av alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning og all blødning, viste tilsvarende rater for pasienter behandlet med apiksaban 2,5 mg sammenlignet med enoksaparin 40 mg (se tabell 6). Alle blødningskriteriene inkluderte blødning på kirurgistedet.

Tabell 6: Blødningsresultater fra pivotale fase III-studier*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2.5 mg po to ganger daglig 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 35 ± 3 d	Apiksaban 2.5 mg po to ganger daglig 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 12 ± 2 d
Alle som ble behandlet	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Behandlingsperiode¹				
Alvorlig	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alle	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Postoperativ behandlingsperiode²				
Alvorlig	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alle	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Alle blødningskriterier inkluderte blødning på kirurgistedet

¹ Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med enoksaparin (før kirurgi)

² Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med apiksaban (etter kirurgi)

Den generelle forekomsten av bivirkninger i form av blødninger, anemi og unormale transaminaser (f.eks. ALAT-nivåer) var i antall lavere hos pasienter på apiksaban sammenlignet med enoksaparin i fase II- og III-studiene av pasienter med elektiv hofte- og kneprotesekirurgi.

I studien med pasienter som hadde gjennomgått kneprotesekirurgi ble det i behandlingsperioden sett 4 tilfeller av LE i apiksabangruppen mot ingen tilfeller i enoksaparingruppen. Det er ikke funnet noen forklaring på dette høyere antallet LE.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)

Totalt 23 799 voksne var randomisert i det kliniske programmet (ARISTOTLE: apiksaban vs warfarin, AVERROES: apiksaban vs ASA) inkludert 11 927 randomiserte til apiksaban. Programmet var designet for å vise effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) og én eller flere ytterligere risikofaktorer slik som:

- tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA)
- alder ≥ 75 år
- hypertensjon
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥ II)

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 voksne randomisert til en dobbelblind behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [4,7 %], se pkt. 4.2) eller warfarin (mål for INR område 2,0-3,0), pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 20 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,1 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,1 og 18,9 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet til det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende eller iskemisk) og systemisk embolisme (se tabell 7) sammenlignet med warfarin.

Tabell 7: Effekttutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n = 9120 n (%/år)	Warfarin n = 9081 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Blødende	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolisme	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

For pasienter som ble randomisert til warfarin var median prosent av tid i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apiksaban viste en reduksjon av slag og systemisk emboli i forhold til warfarin på tvers av de ulike nivåene av senter TTR, innenfor den høyeste kvartil av TTR i henhold til senter, var hazard ratio for apiksaban vs warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigste sekundære endepunktene for alvorlige blødninger og død av uansett årsak, ble undersøkt i en forhåndsspesifisert, rangert teststrategi for å kontrollere samlede type 1-feil i studien. Statistisk signifikant overlegenhet ble også oppnådd i de viktigste sekundære endepunktene for både alvorlige blødninger og død av uansett årsak (se tabell 8). Med forbedret monitorering av INR avtar de observerte fordelene med apiksaban sammenlignet med warfarin med hensyn til død uansett årsak.

Tabell 8: Sekundære endepunkter hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien.

	Apiksaban n = 9088 n (%/år)	Warfarin n = 9052 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Blødningsutfall				
Alvorlig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Fatalt	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Alvorlig + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alle	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Andre endepunkter				
Død uansett årsak	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Hjerteinfakt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

*Alvorlige blødninger definert ihht, "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

Samlet seponeringsgrad på grunn av bivirkninger var 1,8 % for apiksaban og 2,6 % for warfarin i ARISTOTLE-studien.

Resultatene av effekten for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

Forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, lavere GI og rektalblødning) var 0,76 %/år med apiksaban og 0,86 %/år med warfarin.

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

AVERROES-studien

I AVERROES-studien ble totalt 5598 voksne som ble vurdert som uegnet for VKA av utprøver, randomisert til behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [6,4 %], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA ble gitt én gang daglig med 81 mg dose (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) utifra utprøvers skjønn. Pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 14 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,9 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,0 og 13,6 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand/hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), CHADS₂-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), pasienten kunne ikke påberegnes til å følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter/forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfelle hvor doseendringer hastet (11,7 %).

AVERROES ble stoppet tidlig basert på en anbefaling av den uavhengige "Data Monitoring Committee" på grunn av klare beviser for reduksjon av slag og systemisk embolisme med en akseptert sikkerhetsprofil.

Samlede seponeringsrate på grunn av bivirkninger var 1,5 % for apiksaban og 1,3 % for ASA i AVERROES-studien.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet i det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende, iskemisk eller uspesifisert) eller systemisk embolisme (se tabell 9) sammenlignet med ASA.

Tabell 9: Viktige effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n = 2807 n (%/år)	ASA n = 2791 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Blødende	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolisme	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Slag, systemisk embolisme, MI eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Hjerteinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vaskulær død	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Død av uansett årsak†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Vurdert av sekvensiell testingsstrategi designet for å kontrollere samlede type I feil i studien

† Sekundært endepunkt.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom apiksaban og ASA (se tabell 10).

Tabell 10: Tilfeller av blødninger hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien.

	Apiksaban n = 2798 n (%/år)	ASA n = 2780 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Alvorlig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatalt, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniell, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Alvorlig + CRNM	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Alvorlige blødninger definert iht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

NVAF-pasienter med ACS og /eller pasienter som gjennomgår PCI

AUGUSTUS, en åpen, randomisert, kontrollert studie med 2 x 2 faktoriell design, inkluderte 4614 voksne med NVAF som hadde ACS (43 %) og/eller som gjennomgikk PCI (56 %). Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med en P2Y12-hemmer (klopidogrel: 90,3 %) forskrevet i henhold til lokal standardbehandling.

Pasientene ble randomisert opptil 14 dager etter ACS og/eller PCI til behandling med enten 5 mg apiksaban to ganger daglig (2,5 mg to ganger daglig hvis to eller flere av dosereduksjonskriteriene blemøtt. 4,2 % fikk lavere dose) eller VKA, og til enten ASA (81 mg én gang daglig) eller placebo. Gjennomsnittsalderen var 69,9 år, 94 % av de randomiserte pasientene hadde en CHA2DS2-VASc score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tiden innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 % hvor 32 % av tiden var under TTR og 12 % av tiden var over TTR.

Hovedformålet med AUGUSTUS var å evaluere sikkerheten, der primærendepunktet var alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning. Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det primæresikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 241 (10,5%) og 332 (14,7 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82, 2-sidig p < 0,0001 for non-inferior (ikke-underlegenhet) og p < 0,0001 for superior (overlegenhet)). Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var lignende mellom apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) av pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23, 2-sidig p < 0,0001).

Spesifikt hos pasienter behandlet med apiksaban forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 157 (13,7 %) og 84 (7,4 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Hos pasienter behandlet med VKA forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 208 (18,5 %) og 122 (10,8 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Andre behandlingseffekter ble evaluert som sekundære formål i studien, med sammensatte endepunkter.

Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 541 (23,5 %) og 632 (27,4 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 170 (7,4 %) og 182 (7,9 %) av pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 604 (26,2 %) og 569 (24,7 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 163 (7,1 %) og 189 (8,2 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Pasienter som gjennomgår konvertering

EMANATE, en åpen multisenterstudie, inkluderte 1500 voksne som enten var behandlingsnaive for perorale antikoagulantia eller som var behandlet i mindre enn 48 timer, og var planlagt for konvertering for NVAF. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell konvertering ble utført etter minst 5 doser med 5 mg apiksaban to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) eller minst 2 timer etter en metningsdose på 10 mg (eller en metningsdose på 5 mg hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) hvis tidligere konvertering var nødvendig. I apiksaban-gruppen fikk 342 pasienter en metningsdose (331 pasienter fikk dosen på 10 mg, og 11 pasienter fikk dosen på 5 mg).

Det var ingen slag (0 %) i apiksaban-gruppen (n = 753), og 6 (0,80 %) slag i gruppen som fikk heparin og/eller VKA (n = 747; RR 0,00, 95 % KI 0,00, 0,64). Dødsfall uansett årsak forekom hos 2 pasienter (0,27 %) i apiksaban-gruppen og hos 1 pasient (0,13 %) i gruppen som fikk heparin og/eller VKA. Ingen hendelser med systemisk embolisme ble rapportert.

Alvorlig blødning og CRNM-blødning forekom hos henholdsvis 3 (0,41 %) og 11 (1,50 %) pasienter i apiksaban-gruppen, sammenlignet med 6 (0,83 %) og 13 (1,80 %) pasienter i gruppen som fikk heparin og/eller VKA.

Denne eksplorative studien viste sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom behandlingsgrupper som fikk apiksaban og heparin og/eller VKA i en konverteringssetting.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)

Det kliniske programmet for voksne (AMPLIFY: apiksaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban versus placebo) ble designet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban for behandling av DVT og/eller LE (AMPLIFY), og utvidet behandling for forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter 6 til 12 måneder med antikoagulasjonsbehandling for DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studiene var randomiserte, parallellgruppe, dobbel-blindet, multinasjonale studier med pasienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de viktigste sikkerhets- og effektendepunktene ble bekreftet av en uavhengig blindet komité.

AMPLIFY-studie

I AMPLIFY-studien ble totalt 5395 voksne randomisert til behandling med apiksaban 10 mg to ganger daglig peroralt i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg to ganger daglig peroralt i 6 måneder, eller enoxaparin 1 mg/kg to ganger daglig subkutant i minst 5 dager (inntil INR $\geq$ 2) og warfarin (måleområde for INR 2,0-3,0) peroralt i 6 måneder.

Gjennomsnittsalder var 56,9 år og 89,8 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

For pasienter randomisert til warfarin var gjennomsnittlig tid i terapeutisk område (INR 2,0-3,0) på 60,9 %. Apiksaban viste en reduksjon i tilbakevendende symptomatisk VTE eller VTE-relatert død på tvers av de ulike nivåene av senter TTR. Innenfor den høyeste kvartilen av TTR i henhold til senter, var den relative risikoen for apiksaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % KI, 0,39, 1,61).

I studien viste apiksaban seg å være 'non-inferior' (ikke dårligere) i forhold til enoxaparin/warfarin i det kombinerte primære endepunktet av bekreftet tilbakevendende symptomatisk VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller VTE-relatert død (se tabell 11).

Tabell 11: Effekteresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2609 n (%)	Enoxaparin/warfarin n = 2635 n (%)	Relativ risiko (95 % KI)
VTE- eller VTE-relatert død	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
LE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-relatert død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uansett årsak	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller CV-relatert død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relatert død, eller alvorlig blødning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* 'Non-inferior' (ikke dårligere) sammenlignet med enoxaparin/warfarin (p-verdi < 0,0001)

Effekt av apiksaban i behandling av VTE var konsistent mellom pasienter som ble behandlet for en LE [Relativ risiko 0,9; 95% KI (0,5, 1,6)] eller DVT [Relativ risiko 0,8; 95% KI (0,5, 1,3)]. Effekt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, kroppsmasseindeks (BMI), nyrefunksjon, omfang av indeks LE, plassering av DVT-trombe, og tidligere parenteral bruk av heparin var generelt konsistent.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlig blødning. I studien var apiksaban statistisk bedre enn enoxaparin/warfarin for det primære sikkerhetsendepunktet [relativ risiko 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17, 0,55), P-verdi < 0,0001] (se tabell 12).

Tabell 12: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2676 n (%)	Enoxaparin/ warfarin n = 2689 n (%)	Relativ risiko (95 % KI)
Alvorlige	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlige + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Mindre	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Bekreftet alvorlig blødning og CRNM-blødning på alle anatomiske områder var generelt lavere i apiksaban-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin-gruppen. Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos 6 (0,2 %) apiksaban-behandlede pasienter og 17 (0,6 %) enoxaparin/Warfarin-behandlede pasienter.

AMPLIFY-EXT-studie

I AMPLIFY-EXT-studien ble totalt 2482 voksne randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig peroralt, apiksaban 5 mg to ganger daglig peroralt, eller placebo i 12 måneder etter å ha fullført 6 til 12 måneder med innledende antikoagulasjonsbehandling. Av disse deltok 836 pasienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien forut for inkludering i AMPLIFY-EXT-studien.

Gjennomsnittsalder var 56,7 år og 91,7 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

I studien var begge doser av apiksaban statistisk bedre enn placebo for det primære endepunktet symptomatisk, tilbakevendende VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller død uansett årsak (se tabell 13).

Tabell 13: Effekresultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Tilbakevenden de VTE eller død uansett årsak	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [¥]	0,19 (0,11, 0,33) [¥]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Død uansett årsak	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Tilbakevenden de VTE eller VTE-relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Tilbakevenden de VTE eller CV-relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Ikke-fatal DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Ikke-fatal LE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-relatert død	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

[¥] p-verdi < 0,0001

* For pasienter med mer enn én hendelse som bidro til det sammensatte endepunktet, ble bare den første hendelsen rapportert (for eksempel hvis en person opplevde både en DVT og deretter en LE, ble bare DVT rapportert)

[†] Enkelte pasienter kunne oppleve mer enn én hendelse, og ble representert i begge klassifiseringene

Apiksabaneffekten for forebygging av tilbakefall av en VTE ble opprettholdt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, BMI og nyrefunksjon.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger i behandlingsperioden. I studien var forekomsten av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige + CRNM, mindre, og all blødning, mellom apiksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppene (se tabell 14).

Tabell 14: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien

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

Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos én (0,1 %) apiksabanbehandlet pasient på dosen 5 mg to ganger daglig, ingen pasienter på dosen 2,5 mg to ganger daglig, og én (0,1 %) pasient som fikk placebo

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år

Studie CV185325 var en randomisert, aktivt kontrollert, åpen multisenterstudie av apiksaban for behandling av VTE hos pediatriske pasienter. Denne deskriptive effekt- og sikkerhetsstudien inkluderte 217 pediatriske pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling for VTE og forebygging av tilbakevendende VTE; 137 pasienter i aldersgruppe 1 (12 til < 18 år), 44 pasienter i aldersgruppe 2 (2 til < 12 år), 32 pasienter i aldersgruppe 3 (28 dager til < 2 år) og 4 pasienter i aldersgruppe 4 (fødsel til < 28 dager). Indeks VTE ble bekreftet ved bildediagnostikk og ble vurdert av en uavhengig instans. Før randomisering ble pasientene behandlet med SOC-antikoagulasjon i opptil 14 dager (gjennomsnittlig (SD) varighet av behandling med SOC-antikoagulasjon før oppstart av studiebehandlingen var 4,8 (2,5) dager, og 92,3 % av pasientene ble startet ≤ 7 dager). Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til en alderstilpasset formulering av apiksaban (doser justert for vekt tilsvarende en metningsdose på 10 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 5 mg to ganger daglig hos voksne) eller SOC. For pasienter fra 2 til < 18 år besto SOC av lavmolekylære hepariner (LMWH), ufraksjonerte hepariner (UFH) eller vitamin K-antagonister (VKA). For pasienter fra 28 dager og < 2 år vil SOC være begrenset til hepariner (UFH eller LMWH). Hovedbehandlingsfasen varte i 42 til 84 dager for pasienter i alderen < 2 år og 84 dager for pasienter i alderen > 2 år. Pasienter i alderen 28 dager til < 18 år som ble randomisert til å få apiksaban, hadde muligheten til å fortsette behandlingen med apiksaban i ytterligere 6 til 12 uker i forlengelsesfasen.

Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av alle bildebekreftede og vurderte symptomatiske og asymptomatiske tilbakevendende VTE og VTE-relatert død. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde en VTE-relatert død. Totalt 4 (2,8 %) pasienter i apiksabangruppen og 2 (2,8 %) pasienter i SOC-gruppen hadde minst én bekreftet symptomatisk eller asymptomatisk tilbakevendende VTE-hendelse.

Median varighet av eksponering hos 143 behandlede pasienter i apiksabanarmen var 84,0 dager. Eksponeringen oversteg 84 dager hos 67 (46,9 %) pasienter. Det primære sikkerhetsendepunktet, sammensatt av alvorlige blødninger og CRNM-blødninger, ble observert hos 2 (1,4 %) pasienter som fikk apiksaban mot 1 (1,4 %) pasient som fikk SOC, med en RR på 0,99 (95 % KI 0,1;10,8). I alle tilfellene dreide dette seg om en CRNM-blødning. Mindre blødninger ble rapportert hos 51 (35,7 %)

pasienter i apiksabangruppen og 21 (29,6 %) pasienter i SOC-gruppen, med en RR på 1,19 (95 % KI 0,8; 1,8).

Alvorlige blødninger ble definert som blødninger som oppfyller ett eller flere av følgende kriterier: (i) fatal blødning, (ii) klinisk åpenbar blødning forbundet med en reduksjon i Hgb på minst 20 g/l (2 g/dl) i løpet av 24 timer, (iii) blødning som er retroperitoneal, pulmonal, intrakraniell eller på annen måte involverer sentralnervesystemet, og (iv) blødning som krever kirurgisk intervensjon i en operasjonsstue (inkludert intervensjonsradiologi).

CRNM-blødninger ble definert som blødninger som oppfyller ett eller begge av følgende kriterier: (i) åpenbar blødning som krever administrering av et blodprodukt, og som ikke direkte kan tilskrives forsøkspersonens underliggende medisinske tilstand, og (ii) blødning som krever medisinsk eller kirurgisk intervensjon for å gjenopprette hemostase, på annen måte enn i en operasjonsstue.

Mindre blødninger ble definert som åpenbare eller makroskopiske tegn på blødning som ikke oppfyller kriteriene ovenfor for enten alvorlige blødninger eller klinisk relevante blødninger som ikke er alvorlige blødninger. Menstruasjonsblødning ble klassifisert som en mindre blødning snarere enn en klinisk relevant blødning som ikke er en alvorlig blødning.

Hos 53 pasienter som gikk inn i forlengelsesfasen og ble behandlet med apiksaban, ble det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk eller asymptomatisk tilbakevendende VTE eller VTE-relatert dødelighet. Ingen pasienter i forlengelsesfasen opplevde en bekreftet alvorlig blødning eller en CRNM-blødning. Åtte (8/53; 15,1 %) pasienter i forlengelsesfasen opplevde mindre blødningshendelser.

Det var 3 dødsfall i apiksabangruppen og 1 dødsfall i SOC-gruppen, som alle ble vurdert av utprøveren som ikke behandlingsrelaterte. Ingen av disse dødsfallene skyldtes VTE eller blødning i henhold til vurderingen utført av den uavhengige hendelsesvurderingskomiteen.

Sikkerhetsdatabasen for apiksaban hos pediatriske pasienter er basert på studie CV185325 for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE, supplert med PREVAPIX-ALL-studien og SAXOPHONE-studien for primærprofylakse av VTE, samt enkeltdosestudie CV185118. Den omfatter 970 pediatriske pasienter, hvorav 568 fikk apiksaban.

Det finnes ingen godkjent pediatrik indikasjon for primær profylakse av VTE.

Forebygging av VTE hos pediatriske pasienter med akutt lymfatisk leukemi eller lymfoblastisk lymfom (ALL, LL)

I PREVAPIX-ALL-studien ble totalt 512 pasienter i alderen ≥ 1 til < 18 år med nylig diagnostisert ALL eller LL, som gjennomgikk induksjonskemoterapi inkludert asparaginase via en innlagt enhet for sentralvenøs tilgang, randomisert 1:1 for åpen tromboseprofylakse med apiksaban eller standardbehandling (uten systemisk antikoagulasjon). Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose- og kroppsvektsbasert regime utformet for å skape eksponeringer som er sammenlignbare med dem sett hos voksne som fikk 2,5 mg to ganger daglig (se tabell 15). Apiksaban ble gitt som 2,5 mg tablett, 0,5 mg tablett eller 0,4 mg/ml mikstur, oppløsning. Median varighet av eksponering i apiksabanarmen var 25 dager.

Tabell 15: Apiksaban-dosering i PREVAPIX-ALL-studien

Vektområde	Doseringsplan
6 til < 10,5 kg	0,5 mg to ganger daglig
10,5 til < 18 kg	1 mg to ganger daglig
18 til < 25 kg	1,5 mg to ganger daglig
25 til < 35 kg	2 mg to ganger daglig
≥ 35 kg	2,5 mg to ganger daglig

Det primære effektendepunktet var en sammensetning av bekreftet symptomatisk og asymptomatisk ikke-fatal dyp venetrombose, lungeemboli, cerebral sinusvenetrombose og dødsfall relatert til venøs tromboembolisme. Forekomsten av det primære effektendepunktet var 31 (12,1 %) i apiksabanarmen kontra 45 (17,6 %) i standardbehandlingsarmen. Den relative risikoreduksjonen oppnådde ingen signifikans.

Sikkerhetsendepunkter ble bekreftet i henhold til ISTH-kriterier. Det primære sikkerhetsendepunktet, alvorlige blødninger, forekom hos 0,8 % av pasientene i hver behandlingsarm. CRNM-blødning forekom hos 11 pasienter (4,3 %) i apiksabanarmen og 3 pasienter (1,2 %) i standardbehandlingsarmen. Den vanligste CRNM-blødningshendelsen som bidro til behandlingsforskjellen, var lett til moderat intensitet av epistaksis. Mindre blødningshendelser forekom hos 37 pasienter i apiksabanarmen (14,5 %) og 20 pasienter (7,8 %) i standardbehandlingsarmen.

Forebygging av tromboembolisme (TE) hos pediatriske pasienter med medfødt eller ervervet hjertesykdom

SAXOPHONE var en randomisert 2:1, åpen, multisenter, sammenlignende studie av pasienter i alderen 28 dager til < 18 år med medfødt eller ervervet hjertesykdom som trenger antikoagulasjon. Pasientene fikk enten apiksaban eller standardbehandling med tromboseprofylakse med en vitamin K-antagonist eller lavmolekylært heparin. Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose-, kroppsvektsbasert regime utformet for å skape eksponeringer som er sammenlignbare med dem sett hos voksne som fikk en dose på 5 mg to ganger daglig (se tabell 16). Apiksaban ble gitt som 5 mg tablett, 0,5 mg tablett eller 0,4 mg/ml mikstur, oppløsning. Gjennomsnittlig varighet av eksponering i apiksabanarmen var 331 dager.

Tabell 16: Apiksabandosering i SAXOPHONE-studien

Vektområde	Doseringsplan
6 til < 9 kg	1 mg to ganger daglig
9 til < 12 kg	1,5 mg to ganger daglig
12 til < 18 kg	2 mg to ganger daglig
18 til < 25 kg	3 mg to ganger daglig
25 til < 35 kg	4 mg to ganger daglig
≥ 35 kg	5 mg to ganger daglig

Det primære sikkerhetsendepunktet, en sammensetning av bekreftet ISTH definert som alvorlig, og CRNM-blødning, forekom hos 1 (0,8 %) av 126 pasienter i apiksabanarmen og 3 (4,8 %) av 62 pasienter i standardbehandlingsarmen. De sekundære sikkerhetsendepunktene av bekreftede alvorlige, CRNM- og alle blødningshendelser hadde lignende forekomst i begge behandlingsarmene. Det sekundære sikkerhetsendepunktet av legemiddelseponering som følge av bivirkning, intolerabilitet eller blødning, ble rapportert hos 7 (5,6 %) pasienter i apiksabanarmen og 1 (1,6 %) pasient i standardbehandlingsarmen. Ingen pasienter i noen av behandlingsarmene opplevde en tromboembolisk hendelse. Det var ingen dødsfall i noen av behandlingsarmene.

Denne studien var prospektivt utformet for deskriptiv effekt og sikkerhet på grunn av forventet lav forekomst av TE og blødningshendelser i denne populasjonen. En endelig nyttevurdering kunne ikke etableres på grunn av den observerte lave forekomsten av TE i denne studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier for behandlingen av venøs tromboembolisme med apiksaban i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen (se pkt 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos voksne er den absolutte biotilgjengeligheten til apiksaban tilnærmet 50 % for doser opptil 10 mg. Apiksaban blir raskt absorbert med maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) 3 til 4 timer etter tablettinntak. Inntak med mat påvirker ikke AUC eller $C_{\max}$ for apiksaban ved doser på 10 mg. Apiksaban kan tas med eller uten mat.

Apiksaban viser en lineær farmakokinetikk med doseproporsjonal økning av eksponering ved perorale doser opp til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg viser apiksaban oppløsningsbegrenset absorpsjon med redusert biotilgjengelighet. Eksponeringsparametre for apiksaban viser lav til moderat variabilitet som reflekteres i inter- og intraindividuell variabilitet på henholdsvis ~ 20 % CV og ~ 30 % CV.

Etter peroral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst i 30 ml vann, var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter peroral administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Etter peroral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos var $C_{\max}$ og AUC henholdsvis 21% og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

Etter administrering av en knust tablett med 5 mg apiksaban oppløst i 60 ml G5W når den ble gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske individer som fikk en peroral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

Basert på den forutsigbare dose-proporsjonale farmakokinetiske profilen til apiksaban, er resultatene for biotilgjengelighet fra de utførte studiene overførbare til lavere apiksabandoser.

Pediatrik populasjon

Apiksaban absorberes raskt og når maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) ca. 2 timer etter administrering av en enkeltdose.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding hos voksne er rundt 87 %. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) er rundt 21 liter.

Det foreligger ingen data om apiksabans plasmaproteinbinding spesifikt for den pediatrike populasjonen.

Biotransformasjon og eliminasjon

Apiksaban har flere eliminasjonsveier. Av apiksabandoser administrert til voksne ble ca. 25 % gjenfunnet som metabolitter, hvor mesteparten ble gjenfunnet i avføringen. Hos voksne står utskillelse av apiksaban via nyrene for ca. 27 % av total clearance. I tillegg er utskillelse via galle og direkte fra tarmen observert i henholdsvis kliniske og ikke-kliniske studier.

Hos voksne har apiksaban total clearance på rundt 3,3 l/t og halveringstid på rundt 12 timer.

Hos pediatrike pasienter har apiksaban en total tilsynelatende clearance på ca. 3,0 l/t.

O-demetylering og hydroksylering ved 3-okso-piperidinyl-gruppen er hovedsetene for biotransformasjon. Apiksaban metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Hoveddelen av virkestoffrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten aktivt sirkulerende metabolitter til stede. Apiksaban er et substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreftresistens-protein (BCRP).

Eldre

Eldre pasienter (over 65 år) hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre pasienter, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var nærmere 32 % høyere og ingen forskjell i C_{max} .

Nedsatt nyrefunksjon

Svekket nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på maksimal konsentrasjonen av apiksaban. Det var en økning i apiksabaneksponering korrelert til redusert nyrefunksjon, vurdert etter målt kreatininclearance. Hos individer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/min) redusert nyrefunksjon økte apiksabans plasmakonsentrasjon (AUC) med henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med individer med normal kreatininclearance. Redusert nyrefunksjon hadde ingen åpenbar effekt på forholdet mellom apiksabans plasmakonsentrasjon og anti-faktor Xa-aktivitet.

Hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for apiksaban med 36 % når en enkeltdose av apiksaban 5 mg ble administrert umiddelbart etter hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hemodialyse, startet 2 timer etter inntak av en enkeltdose av apiksaban 5 mg, reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos ESRD-pasienter, tilsvarende en apiksaban dialyseclearance på 18 ml/min. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Hos pediatrike pasienter ≥ 2 år er alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) mindre enn 30 ml/min/1,73 m² kroppsoverflateareal (BSA). I studie CV185325, hos pasienter under 2 år, er terskelverdiene som definerer alvorlig nedsatt nyrefunksjon etter kjønn og postnatal alder oppsummert i tabell 17 nedenfor; hver av dem tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA for pasienter i alderen ≥ 2 år.

Tabell 17: Terskelverdier for eGFR for deltakelse i studie CV185325

Postnatal alder (kjønn)	Referanseområde for GFR (ml/min/1,73 m ²)	Terskelverdi for deltakelse i eGFR*
1 uke (gutter og jenter)	41 ± 15	≥ 8
2–8 uker (gutter og jenter)	66 ± 25	≥ 12
> 8 uker til < 2 år (gutter og jenter)	96 ± 22	≥ 22
2–12 år (gutter og jenter)	133 ± 27	≥ 30
13–17 år (gutter)	140 ± 30	≥ 30
13–17 år (jenter)	126 ± 22	≥ 30

*Terskelverdi for deltakelse i CV185325-studien, der estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ble beregnet i henhold til den oppdaterte Schwartz-ligningen (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne protokollbestemte terskelen tilsvarte eGFR-verdien under hvilken en potensiell pasient ble ansett å ha "utilstrekkelig nyrefunksjon" som utelukket deltakelse i studie CV185325. Hver terskel ble definert som en eGFR < 30 % av 1 standardavvik (SD) under GFR-referanseområdet for alder og kjønn. Terskelverdiene for pasienter < 2 år tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m², som er den konvensjonelle definisjonen av alvorlig nyresvikt hos pasienter > 2 år.

Pediatrike pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet ≤ 55 ml/min/1,73 m² deltok ikke i studie CV185325, selv om pediatrike pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m² BSA) var kvalifisert. Basert på data fra voksne og begrensede data fra pediatrike pasienter behandlet med apiksaban, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pediatrike pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Apiksaban er ikke anbefalt til pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie hvor 8 personer med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh A score 5 (n=6) og score 6 (n=2), og 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon, Child Pugh B score 7 (n=6) og score 8 (n=2), ble sammenlignet med 16 friske kontrollpersoner, ble farmakokinetikk og farmakodynamikk til én enkeltdose av apiksaban 5 mg ikke endret hos personer med redusert leverfunksjon. Endringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignbare mellom personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske personer.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Eksposering for apiksaban var nærmere 18 % høyere hos kvinner enn hos menn.

Kjønnsforskjeller i farmakokinetiske egenskaper ble ikke undersøkt hos pediatriske pasienter.

Etnisk opprinnelse og folkegruppe

Resultatene fra fase I-studier viste ingen merkbar forskjell i farmakokinetikken til apiksaban mellom hvite/kauasiere, asiater og svarte/afroamerikanere. Funnene fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter som fikk apiksaban var generelt forenlig med fase I-resultatene.

Forskjeller i farmakokinetiske egenskaper relatert til etnisk opprinnelse og folkegruppe ble ikke undersøkt hos pediatriske pasienter.

Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksposering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærmelsesvis 30 % lavere eksponering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærmelsesvis 30 % høyere eksponering.

Administrering av apiksaban til pediatriske pasienter er basert på et fast doseringsregime etter vektdifferensiering.

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet (FK/FD) hos voksne mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og flere FD-endepunkter (anti-faktor Xa-aktivitet [AXA], INR, PT, aPTT) har blitt evaluert etter administrasjon av et bredt spekter av doser (0,5-50 mg). Forholdet mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet ble best beskrevet med en lineær modell. FK/FD-forholdet observert hos pasienter var i overensstemmelse med det som ble funnet hos friske personer.

Tilsvarende indikerer resultatene fra PK/PD-vurderingen av apiksaban hos barn et lineært forhold mellom apiksabankonsentrasjon og AXA. Dette stemmer overens med den tidligere dokumenterte sammenhengen hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet og juvenil toksisitet.

De viktigste effektene som ble observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering var relatert til den farmakodynamiske effekten av apiksaban på koagulasjonsparametre. I toksisitetsstudiene ble det funnet liten til ingen økning i blødningstendens. Siden dette kan skyldes lavere sensitivitet hos de non-kliniske artene sammenlignet med mennesker, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet ved ekstrapolering til mennesker.

Hos rotter ble det funnet et høyt melk/maternal plasma-forhold ($C_{\max}$ rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport over i melken.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i perforerte enhetsdose-blistere på 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmdrasjert tablett.

HDPE-flaske med barnesikkert/gjenget lokk i polypropylen som inneholder 60, 100, 168, 180, 200 og 1000 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2020

Dato for siste fornyelse av markedsføringstillatelse: 23. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 103,95 mg laktose (se pkt. 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa, ovale, ca. 9,8 mm lange og 5,2 mm brede, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, merket med "IU2" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse $\geq$ II).

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)

Anbefalt dose apiksaban er 5 mg tatt peroralt to ganger daglig.

Dosereduksjon

Anbefalt dose av apiksaban er 2,5 mg tatt peroralt to ganger daglig hos pasienter med NVAF og minst to av følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg, eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen bør fortsettes over en lang periode.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) hos voksne

Den anbefalte dosen av apiksaban for behandling av akutt DVT og behandling av LE er 10 mg tatt peroralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene etterfulgt av 5 mg tatt peroralt 2 ganger daglig. Ifølge tilgjengelige medisinske retningslinjer bør kort varighet av behandling (minst 3 måneder) være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering).

Den anbefalte dosen av apiksaban for forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg tatt peroralt 2 ganger daglig. Når forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg to ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig eller med en annen antikoagulant, som angitt i Tabell 1 nedenfor (se også pkt. 5.1).

Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTEt)

	Doseringsplan	Maks daglig dose
Behandling av DVT eller LE	10 mg 2 ganger daglig i de 7 første dagene	20 mg
	etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig	10 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter fullført 6 måneders behandling for DVT eller LE	2,5 mg 2 ganger daglig	5 mg

Varigheten av den samlede behandlingen bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter

Behandling med apiksaban til pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år skal startes etter minst 5 dager med initial parenteral antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Behandling med apiksaban hos pediatriske pasienter er basert på vektdifferensiert dosering. Den anbefalte dosen av apiksaban til pediatriske pasienter som veier ≥ 35 kg, er vist i tabell 2.

Tabell 2: Doseanbefaling for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter som veier ≥ 35 kg (etter innledende parenteral antikoagulasjon)

Kroppsvekt (kg)	Dag 1-7		Dag 8 og senere	
	Doseringsplan	Maks daglig dose	Doseringsplan	Maks daglig dose
≥ 35	10 mg to ganger daglig	20 mg	5 mg to ganger daglig	10 mg

For pediatriske pasienter som veier < 35 kg, se preparatomtalen for andre markedsførte apiksabangrannulater i kapsler som åpnes og apiksaban drasjert granulat i doseposser.

Basert på retningslinjer for VTE-behandling i den pediatriske populasjonen, skal varigheten av den samlede behandlingen tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen og risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dose hos voksne og pediatriske pasienter

En glemt morgendose skal tas umiddelbart når det oppdages, og den kan tas sammen med kveldsdosen. En glemt kveldsdose kan bare tas i løpet av samme kveld, pasienten skal ikke ta to doser neste morgen. Pasienten skal fortsette med inntaket av den vanlige dosen to ganger daglig som anbefalt den påfølgende dagen.

Endring

Endring av behandling fra parenterale antikoagulantia til Apixaban Accord (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose (se pkt. 4.5). Disse legemidlene bør ikke administreres samtidig.

Endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban Accord

Når pasienter settes over fra behandling med vitamin K-antagonister (VKA) til Apixaban Accord, bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Apixaban Accord igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er $< 2,0$.

Endring fra Apixaban Accord til VKA-behandling

Når pasienter settes over fra behandling med Apixaban Accord til VKA-behandling, bør administrering av Apixaban Accord fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering av Apixaban Accord med VKA-behandling bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Apixaban Accord. Samtidig administrering av Apixaban Accord og VKA-behandling bør fortsettes inntil INR er ≥ 2 .

Det finnes ingen tilgjengelige data for pediatriske pasienter.

Eldre

VTet - Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2)

NVAF - Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon i starten av pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne

Hos voksne med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende anbefalinger:

- for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig (se underavsnittet om dosereduksjon ovenfor). Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos voksne med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

- for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet) skal apiksaban brukes med forsiktighet;
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF), skal pasientene motta laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig.

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra voksne og begrensede data fra pediatriske pasienter (se pkt. 5.2), er det ikke nødvendig med dosejustering hos pediatriske pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Apiksaban er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Apixaban Accord er kontraindisert hos voksne med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Skal brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymverdier (alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) $>2 \times$ ULN eller total bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal Apixaban Accord brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med Apixaban Accord, bør det utføres en leverfunksjonstest.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kroppsvekt

VTEt- Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF - Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se *Dosereduksjon* i starten av pkt. 4.2).

Pediatrisk administrering av apiksaban er basert på et fastdoseregime etter vekt (se pkt. 4.2).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter som gjennomgår kateterablasjon (NVAF)

Pasienter kan fortsette behandlingen med apiksaban når de gjennomgår kateterablasjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med apiksaban kan startes opp eller fortsettes hos voksne med NVAF som kan ha behov for konvertering.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia bør det vurderes å utelukke tromber i venstre atrium ved hjelp av bildediagnostikk (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller computertomografi (CT)) før konvertering, i henhold til etablerte medisinske retningslinjer.

Pasienter som skal starte opp behandling med apiksaban bør ta 5 mg to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon (se pkt. 5.1).

Doseringsregimet bør reduseres til 2,5 mg apiksaban to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor).

Dersom konvertering er nødvendig før 5 doser apiksaban kan administreres, bør en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg to ganger daglig. Doseringregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg to ganger daglig dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor). Metningsdosen bør administreres minst 2 timer før konvertering (se pkt. 5.1).

For alle pasienter som skal gjennomgå konvertering bør det bekreftes at pasienten har tatt apiksaban som forskrevet forut for konvertering. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med NVAF og akutt koronarsyndrom (ACS) og/eller perkutan koronar intervensjon (PCI)

Det er begrenset erfaring fra behandling av NVAF-pasienter med apiksaban ved anbefalt dose i kombinasjon med platehemmere hos pasienter med ACS og/eller hos pasienter som gjennomgår PCI etter hemostase er oppnådd (se pkt. 4.4, 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Apixaban Accord hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år er ikke fastslått for andre indikasjoner enn behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE. Det foreligger ingen data for nyfødte og for andre indikasjoner (se også pkt. 5.1). Apixaban Accord anbefales derfor ikke til bruk hos nyfødte og hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år ved andre indikasjoner enn behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Sikkerhet og effekt av Apixaban Accord hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått for indikasjon for forebygging av tromboembolisme. For tiden tilgjengelige data om forebygging av tromboembolisme er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte hos voksne og pediatriske pasienter

Peroral bruk.

Apixaban Accord bør svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan Apixaban Accord-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % glukose i vann (G5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres peroralt (se pkt. 5.2). Apixaban Accord-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller G5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Apixaban Accord-tabletter er stabile i vann, G5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjoner eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuxs etc.), perorale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentral venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia, skal pasienter som tar apiksaban overvåkes nøye for tegn til blødning. Det anbefales å brukes med forsiktighet ved tilstander der det er økt risiko for blødninger. Behandlingen med apiksaban bør avbrytes dersom det oppstår alvorlige blødninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi (se pkt. 5.1).

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker den farmakodynamiske effekten av apiksaban, er tilgjengelig for voksne. Sikkerhet og effekt er imidlertid ikke fastslått hos pediatriske pasienter (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Transfusjon av ferskfrosset plasma, administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan vurderes. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos pediatriske og voksne som har fått apiksaban.

Interaksjon med andre legemidler som påvirker homeostasen.

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av apiksaban og platehemmere øker risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban (se pkt. 4.5).

Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med Apixaban Accord.

I en klinisk studie på voksne med atrieflimmer, viste samtidig bruk av acetylsalisylsyre (ASA) en økning i alvorlig blødningsrisiko med apiksaban fra 1.8 % per år til 3,4 % per år og økt blødningsrisiko på warfarin fra 2.7 % per år til 4,6 % per år. I denne kliniske studien var det begrenset (2,1 %) bruk av samtidig dobbelterapi med platehemmere (se pkt. 5.1).

En klinisk studie inkluderte pasienter med atrieflimmer med ACS og/eller pasienter som gjennomgikk PCI og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hemmer, med eller uten ASA, og oral antikoagulant (enten apiksaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig bruk av ASA økte risikoen for alvorlig ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)- eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major)-blødning fra 16,4 % per år til 33,1 % per år hos pasienter behandlet med apiksaban (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie på høyrisikopasienter med postakutt koronarsyndrom uten atrieflimmer, karakterisert av flere kardiale eller ikke-kardiale komorbiditeter, som brukte ASA eller kombinasjonen av ASA og klopidoogrel, viste en signifikant økning i risiko for alvorlige ISTH-blødninger ble rapportert for apiksaban (5,13 % per år) sammenlignet med placebo (2,04 % per år).

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk betydelige blødningshendelser hos de 12 pediatriske pasientene som samtidig ble behandlet med apiksaban og ASA $\leq$ 165 mg daglig.

Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag

Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban (se pkt 4.5).

Pasienter med kunstige hjerteklaffer

Sikkerhet og effekt av apiksaban er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer, med eller uten atrieflimmer. Bruk av apiksaban er derfor ikke anbefalt ved denne tilstanden.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med kunstige hjerteklaffer, og bruk av apiksaban er derfor ikke anbefalt.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

Direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) inkludert apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter

som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K antagonist.

Kirurgi og invasive prosedyrer

Apiksaban bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel.

Apiksaban bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet til å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres.

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes bør forsiktighet utvises, med hensyn til en økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen.

Apiksaban bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert (for konvertering, se pkt. 4.2).

For pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer er det ikke nødvendig å avbryte behandling med apiksaban (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Midlertidig seponering

Seponering av antikoagulantia, inkludert apiksaban, for aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose hos pasientene. Avbrytelse av behandling bør unngås og dersom antikoagulasjon med apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen startes på nytt så raskt som mulig.

Spinal/epidural anestesi eller punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal/epidural anestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural- eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulige nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Det er ingen klinisk erfaring ved bruk av apiksaban med samtidig innlagt intratekal- eller epiduralkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov og basert på generelle PK-data for apiksaban, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose skal utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Som med alle nye antikoagulanter er erfaring med nevroaksial blokkade begrenset og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av apiksaban ved nevroaksial blokkade.

Det finnes ingen tilgjengelige data om tidspunktet for plassering eller fjerning av nevroaksialkateter hos pediatriske pasienter som behandles med apiksaban. I slike tilfeller skal apiksaban seponeres og et korttidsvirkende parenteralt antikoagulasjonsmiddel vurderes.

Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi

Apiksaban er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt av apiksaban ikke har blitt fastslått under disse kliniske forholdene.

Pasienter med aktiv kreft

Pasienter med aktiv kreft kan ha større risiko for både venøs tromboembolisme og blødninger. Når apiksaban vurderes til behandling av DVT eller PE hos kreftpasienter, skal nytte-risiko nøye vurderes (se også pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Voksne

Begrensede kliniske data kan tyde på at plasmakonsentrasjonen av apiksaban er forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) som kanføre til økende blødningsrisiko. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet), skal apiksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

For forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAf, bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) og pasienter med serumkreatinin 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg bruke laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig. (se pkt. 4.2).

Da det er manglende klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/min, eller hos pasienter som gjennomgår dialyse, er apiksaban derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrike pasienter

Pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt undersøkt og skal derfor ikke få apiksaban (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre pasienter

Økende alder kan gi økt blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Videre bør samtidig administrering av apiksaban med ASA hos eldre pasienter anvendes med forsiktighet på grunn av en potensielt høyere blødningsrisiko.

Kroppsvekt

Hos voksne kan lav kroppsvekt (< 60 kg) øke blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Apiksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Bør brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymmer ALT/AST $> 2 \times$ ULN eller total bilirubin $\geq 1.5 \times$ ULN var ekskludert i kliniske studier. Apiksaban bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban bør det utføres en leverfunksjonstest.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Interaksjon med hemmere av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp)

Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig mottar systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (for eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse legemidlene kan fordoble apiksabaneksposeringen (se pkt. 4.5) eller mer når tilleggsfaktorer som

forhøyer apiksabaneksponeringen (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er tilstede. Det foreligger ingen kliniske data for pediatriske pasienter som samtidig får systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp

Samtidig bruk av apiksaban med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til ca. 50 % reduksjon i apiksabaneksponeringen. I en klinisk studie hos pasienter med atrieflimmer ble redusert effekt og en høyere blødningsrisiko observert ved samtidig administrering av apiksaban og sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp sammenlignet med apiksaban alene. Samtidig administrasjon av sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp bør utføres med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

- for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAf og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE bør apiksaban brukes med forsiktighet;
- for behandling av DVT og behandling av LE bør ikke apiksaban brukes, da effekten kan bli påvirket.

Det foreligger ingen kliniske data for pediatriske pasienter som samtidig får systemisk behandling med sterke induktorer av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Laboratorieparametre

Koagulasjonstester [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet av virkningsmekanismen til apiksaban. Forandringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet (se pkt. 5.1).

Informasjon om hjelpestoffer

Apixaban Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban med ketokonazol (400 mg én gang daglig) som er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling i gjennomsnittlig AUC for apiksaban og 1,6 ganger økning i gjennomsnittlig C_{max} for apiksaban.

Bruk av apiksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (for eks. ritonavir). (se pkt. 4.4).

Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, (f.eks. amiodaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproksen, verapamil) er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad. Ingen dosejustering er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere som ikke anses som sterke hemmere. For eksempel førte diltiazem (360 mg én gang daglig), ansett som en moderat CYP3A4-hemmer og svak P-gp-hemmer, til 1,4 ganger økning i gjennomsnittlig AUC og 1,3 ganger økning i C_{max} for apiksaban. Naproksen (500 mg enkeltdose), en hemmer av P-gp, men ikke hemmer av CYP3A4, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban.

Klaritromycin (500 mg to ganger daglig), en hemmer av P-gp og en sterk hemmer av CYP3A4, førte til 1,6 ganger og 1,3 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban.

Induktorer av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban og rifampicin, en sterk induktor av både CYP3A4 og P-gp, førte til tilnærmet 54 % og 42 % reduksjon i henholdsvis AUC og C_{max} for apiksaban. Samtidig bruk av apiksaban med andre sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Ingen dosejustering for apiksaban er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med disse legemidlene men hos pasienter som får systemisk behandling samtidig med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør apiksaban brukes med forsiktighet ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAf, og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får systemisk behandling samtidig med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRier/SNRIer og NSAIDs

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert unntatt under spesifikke forhold ved bytte av behandling med antikoagulant, når UFH er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralt venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

Etter kombinert administrasjon av enoksaparin (40 mg enkeltdose) med apiksaban (5 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på aktiviteten til anti-Faktor Xa.

Det var ikke evidens for farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner når apiksaban ble administrert samtidig med ASA 325 mg én gang daglig.

Samtidig administrasjon av apiksaban med klopidoogrel (75 mg én gang daglig) eller med kombinasjonen av klopidoogrel 75 mg og ASA 162 mg én gang daglig, eller med prasugrel (60 mg etterfulgt av 10 mg én gang daglig) i fase I-studier, ga ingen relevant økning i blødningstidsmønster (template bleeding time), ytterligere hemming av blodplateaggregasjon sammenlignet med administrasjon av antiblodplatemidler uten apiksaban. Økning i koagulasjonstester (PT, INR og aPTT) var konsistente med effekten av apiksaban alene.

Naproxen (500 mg), en hemmer av P-gp, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Tilsvarende økninger i koagulasjonstester ble observert for apiksaban. Ingen forandringer ble observert på effekten av naproxen på arakidonsyreindusert blodplateaggregasjon og ingen klinisk relevant forlengelse av blødningstid ble observert etter samtidig administrasjon av apiksaban og naproxen.

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Apiksaban bør brukes med forsiktighet når gitt samtidig med SSRier/SNRIer, NSAIDs, ASA og/eller P2Y₁₂-hemmere fordi disse legemidlene evanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre platehemmere (som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, dipyridamol, dekstran eller sulfipyrazon) eller trombolytiske legemidler. Siden slike legemidler øker blødningsrisikoen er samtidig bruk av disse legemidlene sammen med apiksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

I studie CV185325 ble det ikke rapportert om klinisk betydelige blødningshendelser hos de 12 pediatrike pasientene som samtidig ble behandlet med apiksaban og ASA $\leq$ 165 mg daglig.

Andre samtidige behandlinger

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert når apiksaban ble administrert samtidig med atenolol eller famotidin. Samtidig administrasjon av apiksaban 10 mg med atenolol 100 mg hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til

apiksaban. Etter samtidig administrasjon av de to legemidlene var gjennomsnittlig AUC og $C_{\max}$ for apiksaban 15 % og 18 % lavere enn når det ble administrert alene. Administrasjonen av apiksaban 10 mg med famotidin 40 mg hadde ingen effekt på AUC eller $C_{\max}$ for apiksaban.

Effekten av apiksaban på andre legemidler

In vitro-studier av apiksaban viste ingen hemmende effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og viste svak hemmende effekt på aktiviteten av CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ved konsentrasjoner som er signifikant høyere enn høyeste plasmakonsentrasjon observert hos pasienter. Apiksaban induserte ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en konsentrasjon på opptil $20 \mu M$. Derfor forventes det ikke at apiksaban endrer metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Apiksaban er ikke en signifikant hemmer av P-gp.

I studier gjort på friske personer, som beskrevet under, endret ikke apiksaban farmakokinetikken til digoksin, naproksen eller atenolol i betydelig grad.

Digoksin

Samtidig administrasjon av apiksaban (20 mg én gang daglig) og digoksin (0,25 mg én gang daglig), et P-gp substrat, påvirket ikke AUC eller $C_{\max}$ for digoksin. Apiksaban hemmer derfor ikke P-gp mediert substrattransport.

Naproksen

Samtidig administrasjon av enkeltdoser av apiksaban (10 mg) og naproksen (500 mg), et vanlig brukt NSAID, hadde ikke effekt på AUC eller $C_{\max}$ for naproksen.

Atenolol

Samtidig administrasjon av en enkeltdose med apiksaban (10 mg) og atenolol (100 mg), en vanlig betablokker, endret ikke farmakokinetikken til atenolol.

Aktivt kull

Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering (se pkt. 4.9).

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier for den pediatrike populasjonen. De ovennevnte interaksjonsdataene ble innhentet hos voksne, og advarslene i avsnitt 4.4 bør tas i betraktning for den pediatrike populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av apiksaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av apiksaban under graviditet.

Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med apiksaban skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Studier på dyr dosert med apiksaban viste ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apixaban Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til apiksaban hos voksne har blitt undersøkt i syv kliniske fase III-studier, hvor mer enn 21 000 pasienter var inkludert: mer enn 5000 pasienter i VTEp-studier, mer enn 11 000 pasienter i NVAF-studier og mer enn 4000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 20 dager, 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

Vanlige bivirkninger var blødning, kontusjon, neseblødning og hematom (se tabell 3 for bivirkningsprofil og forekomst ved indikasjon).

I NVAF-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 24,3 % i apiksaban vs warfarinstudien, og 9,6 % i apiksaban vs acetylsalisylsyrestudien. I apiksaban vs warfarinstudien var forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, nedre GI, og rektal blødning) med apiksaban 0,76 %/år. Forekomsten av ISTH alvorlig intraokulær blødning med apiksaban var 0,18 %/år.

I VTEt-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 15,6 % i apiksaban vs enoxaparin/warfarinstudien og 13,3 % i apiksaban vs placebostudien (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser bivirkninger rangert etter organklasser og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data) hos voksne for NVAF og VTEp eller VTEt og hos pediatriske pasienter fra 28 dager til < 18 år for VTEt og forebygging av tilbakevendende VTE.

Bivirkningsfrekvensene rapportert i tabell 3 for pediatriske pasienter er hentet fra studie CV185325, der deltakerne fikk apiksaban for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Tabell 3: Bivirkninger i tabellform

Organklasser	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) hos voksne	Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			
Anemi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige [†]
Pruritus	Mindre vanlige	Mindre vanlige*	Vanlige
Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
Hjerneblødning [†]	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Øyesykdommer</i>			

Organklassesystem	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet) hos voksne	Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Karsykdommer</i>			
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Intra-abdominal blødning	Mindre vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
Neseblødning	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i luftveiene	Sjeldne	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hemoroideblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Blødning i munn	Mindre vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Økt gamma-glutamyltransferase	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
Hudutslett	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Alopesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Erythema multiforme	Svært sjeldne	Ikke kjent	Ikke kjent
Kutan vaskulitt	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			
Muskeblødning	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			
Hematuri	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Antikoagulantrelatert nefropati	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige§
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			

Organklasser	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet) hos voksne	Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år
Blødning på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Undersøkelser</i>			
Okkult blod positiv	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>			
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødninger etter operasjon (inkludert hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematoma på snittstedet), operasjonsblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Traumatisk blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

* Det var ingen tilfeller av generell kløe (pruritus) i CV185057 (langtids forebygging av VTE)

† Termen "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle og intraspinale blødninger (dvs. blødende hjerneslag eller putaminal, cerebellar, intraventrisk eller subdural blødning).

‡ Inkluderer anafylaktisk reaksjon, legemiddeloverfølsomhet og overfølsomhet.

§ Omfatter kraftige menstruasjonsblødninger, intermenstruelle blødninger og vaginalblødninger.

Bruken av apiksaban kan være assosiert med økt fare for okkult eller synlig blødning fra hvilket som helst organ eller vev, som igjen kan resultere i posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad kan variere i forhold til område og grad eller blødningsomfanget (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til apiksaban er undersøkt i 1 fase I- og 3 kliniske fase II/III-studier som inkluderte 970 pasienter. Av disse pasientene fikk 568 pasienter én eller flere doser apiksaban med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 1, 24, 331 og 80 dager (se pkt. 5.1). Pasientene fikk vektjusterte doser av en alderstilpasset formulering av apiksaban.

Samlet sett var sikkerhetsprofilen for apiksaban hos pediatriske pasienter i alderen 28 dager til < 18 år lik sikkerhetsprofilen hos voksne og var generelt konsistent i alle de ulike pediatriske aldersgruppene.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pediatriske pasienter var epistakse og unormal vaginal blødning (bivirkningsprofil og hyppighet etter indikasjon er oppført i tabell 3).

Hos pediatriske pasienter ble epistakse (svært vanlig), unormal vaginal blødning (svært vanlig), overfølsomhet og anafylakse (vanlig), kløe (vanlig), hypotensjon (vanlig), hematochezi (vanlig), økt aspartataminotransferase (vanlig), alopeci (vanlig) og postoperativ blødning (vanlig) rapportert hyppigere sammenlignet med voksne som ble behandlet med apiksaban, men i samme frekvenskategori som de pediatriske pasientene med standardbehandling (SOC)-armen; det eneste unntaket var unormal vaginal blødning, som ble rapportert som vanlig i SOC-armen. I alle tilfeller unntatt ett ble det rapportert om forhøyede levertransaminaser hos pediatriske pasienter som fikk samtidig kjemoterapi for en underliggende malignitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initiering av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase, transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, bør vurderes (se pkt. 4.4).

I kontrollerte kliniske studier viste apiksaban administrert peroralt hos friske voksne personer i doser opp til 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig (BID) i 7 dager eller 50 mg én gang daglig (OD) i 3 dager) ingen kliniske relevante bivirkninger.

Administrasjon av aktivt kull hos friske voksne personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på C_{max} . Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert alene til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer, da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Derfor kan aktivt kull vurderes ved behandling av overdose eller uheldig inntak av apiksaban.

Hemodialyse reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble gitt peroralt. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Et reverserende middel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) er tilgjengelig for voksne i situasjoner der reversering av antikoagulasjon er nødvendig på grunn av livstruende eller ukontrollert blødning (se pkt. 4.4). Administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes. Reversering av apiksabans farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-legemidler for reversering av blødninger hos personer som har fått apiksaban. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får apiksaban. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker den farmakodynamiske effekten av apiksaban er ikke etablert i den pediatriske populasjonen (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes.

Dersom det er alvorlig blødning, så skal det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmer, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apiksaban er en potent, peroral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Den krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Apiksaban hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Apiksaban har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apiksaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Prekliniske studier av apiksaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene til apiksaban reflekterer virkningsmekanismen (faktor Xa-hemming). Som et resultat av faktor Xa-hemming, forlenger apiksaban koagulasjonstestene som for eksempel protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). Hos voksne er endringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose små og underlagt høy grad av variabilitet. De anbefales ikke til testing av de farmakodynamiske effektene til apiksaban. Ved analyser av trombindannelse reduserte apiksaban det endogene trombinpotensialet, et mål for trombindannelse i humant plasma.

Apiksaban viser også anti-faktor Xa-aktivitet som fremgår av reduksjon i enzymaktiviteten til faktor Xa i flere kommersielle ”anti-Faktor Xa-kits”, resultatene varierer imidlertid fra et kit til et annet. Data fra kliniske studier blant voksne er kun tilgjengelig for Rotachrom® Heparin kromogenanalysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en nær direkte lineær sammenheng med plasmakonsentrasjonen av apiksaban, og når maksimalverdi på samme tid som apiksaban når maksimale plasmakonsentrasjoner. Forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmet lineær over et bredt doseområde for apiksaban. Resultater fra pediatriske studier med apiksaban indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og AXA er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av FXa.

Tabell 4 nedenfor viser beregnet steady state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet for hver indikasjon for voksne. Hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 1,7 ganger. Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 2,2 ganger.

Tabell 4: Beregnet apiksaban steady-state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet				
	Apix. C _{maks} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet maks (IE/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet min (IE/ml)
	Median [5., 95. persentil]			
Forebygging av slag og systemisk embolisme: NVAF				
2,5 mg to ganger daglig*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to ganger daglig	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet)				
2.5 mg to ganger daglig	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg to ganger daglig	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]

Tabell 4: Beregnet apiksaban steady-state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet

	Apix. C_{maks} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet maks (IE/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet min (IE/ml)
10 mg to ganger daglig	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Populasjonsbasert dosejustering ved 2 av 3 dosereduksjonskriterier i ARISTOTLE-studien.

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig eksponeringsovervåkning, kan det være nyttig med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse i spesielle situasjoner hvor kunnskap om apiksaban-eksponering kan bidra til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdose og akuttkirurgi.

Pediatrik populasjon

I de pediatriske apiksabanstudiene ble STA® Liquid Anti-Xa-apiksabananalysen brukt. Resultater fra disse studiene indikerer at det lineære forholdet mellom apiksabankonsentrasjon og anti-faktor Xa-aktivitet (AXA) er i samsvar med det tidligere dokumenterte forholdet hos voksne. Dette gir støtte til den dokumenterte virkningsmekanismen til apiksaban som en selektiv hemmer av FXa.

På alle vekt nivåer 9 til ≥ 35 kg i studie CV185155 varierte det geometriske gjennomsnittet (%CV) for AXA min og AXA maks mellom 27,1 (22,2) ng/ml og 71,9 (17,3) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (%CV) for C_{min}ss og C_{max}ss på 30,3 (22) ng/ml og 80,8 (16,8) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 2,5 mg to ganger daglig.

På alle vekt nivåer 6 til ≥ 35 kg i studie CV185362 varierte det geometriske gjennomsnittet (%CV) for AXA min og AXA maks mellom 67,1 (30,2) ng/ml og 213 (41,7) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (%CV) for C_{min}ss og C_{max}ss på 71,3 (61,3) ng/ml og 230 (39,5) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 5 mg to ganger daglig.

På alle vekt nivåer 6 til ≥ 35 kg i studie CV185325 varierte det geometriske gjennomsnittet (%CV) for AXA min og AXA maks mellom 47,1 (57,2) ng/ml og 146 (40,2) ng/ml, tilsvarende et geometrisk gjennomsnitt (%CV) for C_{min}ss og C_{max}ss på 50 (54,5) ng/ml og 144 (36,9) ng/ml. Eksponeringene som ble oppnådd ved disse AXA-intervallene ved bruk av det pediatriske doseringsregimet var sammenlignbare med de som ble sett hos voksne som fikk en apiksabandose på 5 mg to ganger daglig.

Den forventede steady state-eksponeringen og anti-faktor-Xa-aktiviteten for de pediatriske studiene tyder på at steady state-topp-til-bunn-fluktuasjonen i konsentrasjon av apiksaban og AXA-nivåer var omtrent 3 ganger (min, maks: 2,65-3,22) i den totale populasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)

Totalt 23 799 voksne var randomisert i det kliniske programmet (ARISTOTLE: apiksaban vs warfarin, AVERROES: apiksaban vs ASA), inkludert 11 927 randomiserte til apiksaban. Programmet var designet for å vise effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) og én eller flere ytterligere risikofaktorer slik som:

- tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA)
- alder ≥ 75 år
- hypertensjon
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse $\geq$ II)

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 voksne randomisert til en dobbelblind behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [4,7 %], se pkt. 4.2) eller warfarin (mål for INR område 2,0-3,0), pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 20 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,1 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,1 og 18,9 % av pasientene hadde tidlige hatt slag eller TIA.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet til det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende eller iskemisk) og systemisk embolisme (se tabell 5) sammenlignet med warfarin.

Tabell 5: Effekttutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n = 9120 n (%/år)	Warfarin n = 9081 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Blødende	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolisme	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

For pasienter som ble randomisert til warfarin var median prosent av tid i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apiksaban viste en reduksjon av slag og systemisk emboli i forhold til warfarin på tvers av de ulike nivåene av senter TTR, innenfor den høyeste kvartil av TTR i henhold til senter, var hazard ratio for apiksaban vs warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigste sekundære endepunktene for alvorlige blødninger og død av uansett årsak, ble undersøkt i en forhåndsspesifisert, rangert teststrategi for å kontrollere samlede type 1-feil i studien. Statistisk signifikant overlegenhet ble også oppnådd i de viktigste sekundære endepunktene for både alvorlige blødninger og død av uansett årsak (se tabell 6). Med forbedret monitorering av INR avtar de observerte fordelene med apiksaban sammenlignet med warfarin med hensyn til død uansett årsak.

Tabell 6: Sekundære endepunkter hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien.

	Apiksaban n = 9088 n (%/år)	Warfarin n = 9052 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Blødningsutfall				
Alvorlig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Fatalt	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Alvorlig + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alle	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Andre endepunkter				
Død uansett årsak	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Hjerteinfakt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

*Alvorlige blødninger definert ihht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

Samlede seponeringsgrad på grunn av bivirkninger var 1,8 % for apiksaban og 2,6 % for warfarin i ARISTOTLE-studien.

Resultatene av effekten for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

Forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, lavere GI og rektalblødning) var 0,76 %/år med apiksaban og 0,86 %/år med warfarin.

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

AVERROES-studien

I AVERROES-studien ble totalt 5598 voksne som ble vurdert som uegnet for VKA av utprøver, randomisert til behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [6,4 %], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA ble gitt én gang daglig med 81 mg dose (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) utifra utprøvers skjønn. Pasientene ble eksponert for studievirkestoff i gjennomsnittlig 14 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,9 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,0 og 13,6 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand/hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), CHADS₂-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), pasienten kunne ikke påberegnes til å følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter/forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfelle hvor doseendringer hastet (11,7 %).

AVERROES ble stoppet tidlig basert på en anbefaling av den uavhengige “Data Monitoring Committee” på grunn av klare beviser for reduksjon av slag og systemisk embolisme med en akseptert sikkerhetsprofil.

Samlede seponeringsrate på grunn av bivirkninger var 1,5 % for apiksaban og 1,3 % for ASA i AVERROES-studien

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet i det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende, iskemisk eller uspesifisert) eller systemisk embolisme (se tabell 7) sammenlignet med ASA.

Tabell 7: Viktige effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n = 2807 n (%/år)	ASA n = 2791 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Blødende	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolisme	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Slag, systemisk embolisme, MI eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Hjerteinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vaskulær død	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Død av uansett årsak†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Vurdert av sekvensiell testingsstrategi designet for å kontrollere samlede type I feil i studien

† Sekundært endepunkt. 6).

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom apiksaban og ASA (se tabell 8).

Tabell 8: Tilfeller av blødninger hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien.

	Apiksaban n = 2798 n (%/år)	ASA n = 2780 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Alvorlig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatalt, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniell, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Alvorlig + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

* Alvorlige blødninger definert ihht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

NVAF-pasienter med ACS og /eller pasienter som gjennomgår PCI

AUGUSTUS, en åpen, randomisert, kontrollert studie med 2 x 2 faktoriell design, inkluderte 4614 voksne med NVAF som hadde ACS (43 %) og/eller som gjennomgikk PCI (56 %). Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med en P2Y12-hemmer (klopidogrel: 90,3 %) forskrevet i henhold til lokal standardbehandling.

Pasientene ble randomisert opptil 14 dager etter ACS og/eller PCI til behandling med enten 5 mg apiksaban to ganger daglig (2,5 mg to ganger daglig hvis to eller flere av dosereduksjonskriteriene ble møtt. 4,2 % fikk lavere dose) eller VKA, og til enten ASA (81 mg én gang daglig) eller placebo. Gjennomsnittsalderen var 69,9 år, 94 % av de randomiserte pasientene hadde en CHA2DS2-VASc score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tiden innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 % hvor 32 % av tiden var under TTR og 12 % av tiden var over TTR.

Hovedformålet med AUGUSTUS var å evaluere sikkerheten, der primærendepunktet var alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning. Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 241 (10,5 %) og 332 (14,7 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82, 2-sidig p < 0,0001 for non-inferior (ikke-underlegenhet) og p < 0,0001 for superior (overlegenhet)). Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var lignende mellom apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) av pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23, 2-sidig $p < 0,0001$).

Spesifikt hos pasienter behandlet med apiksaban forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 157 (13,7 %) og 84 (7,4 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Hos pasienter behandlet med VKA forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 208 (18,5 %) og 122 (10,8 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Andre behandlingseffekter ble evaluert som sekundære formål i studien, med sammensatte endepunkter.

Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 541 (23,5 %) og 632 (27,4 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 170 (7,4 %) og 182 (7,9 %) av pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 604 (26,2 %) og 569 (24,7 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 163 (7,1 %) og 189 (8,2 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Pasienter som gjennomgår konvertering

EMANATE, en åpen multisenterstudie, inkluderte 1500 voksne som enten var behandlingsnaive for perorale antikoagulantia eller som var behandlet i mindre enn 48 timer, og var planlagt for konvertering for NVAf. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell konvertering ble utført etter minst 5 doser med 5 mg apiksaban to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) eller minst 2 timer etter en metningsdose på 10 mg (eller en metningsdose på 5 mg hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) hvis tidligere konvertering var nødvendig. I apiksaban-gruppen fikk 342 pasienter en metningsdose (331 pasienter fikk dosen på 10 mg, og 11 pasienter fikk dosen på 5 mg).

Det var ingen slag (0 %) i apiksaban-gruppen ($n = 753$), og 6 (0,80 %) slag i gruppen som fikk heparin og/eller VKA ($n = 747$; RR 0,00, 95 % KI 0,00, 0,64). Dødsfall uansett årsak forekom hos 2 pasienter (0,27 %) i apiksaban-gruppen og hos 1 pasient (0,13 %) i gruppen som fikk heparin og/eller VKA. Ingen hendelser med systemisk embolisme ble rapportert.

Alvorlig blødning og CRNM-blødning forekom hos henholdsvis 3 (0,41 %) og 11 (1,50 %) pasienter i apiksaban-gruppen, sammenlignet med 6 (0,83 %) og 13 (1,80 %) pasienter i gruppen som fikk heparin og/eller VKA.

Denne eksplorative studien viste sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom behandlingsgrupper som fikk apiksaban og heparin og/eller VKA i en konverteringssetting.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTet)

Det kliniske programmet for voksne (AMPLIFY: apiksaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban versus placebo) ble designet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban for behandling av DVT og/eller LE (AMPLIFY), og utvidet behandling for forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter 6 til 12 måneder med antikoagulasjonsbehandling for DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studiene var randomiserte, parallellgruppe, dobbel-blindet, multinasjonale studier med pasienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de viktigste sikkerhets- og effektendepunktene ble bekreftet av en uavhengig blindet komité.

AMPLIFY-STUDIEN

I AMPLIFY-studien ble totalt 5395 voksne randomisert til behandling med apiksaban 10 mg to ganger daglig peroralt i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg to ganger daglig peroralt i 6 måneder, eller

enoxaparin 1 mg/kg to ganger daglig subkutant i minst 5 dager (inntil $\text{INR} \geq 2$) og warfarin (måleområde for INR 2,0-3,0) peroralt i 6 måneder.

Gjennomsnittsalder var 56,9 år og 89,8 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

For pasienter randomisert til warfarin var gjennomsnittlige tid i terapeutisk område (INR 2,0-3,0) på 60,9 %. Apiksaban viste en reduksjon i tilbakevendende symptomatisk VTE eller VTE-relatert død på tvers av de ulike nivåene av senter TTR. Innenfor den høyeste kvartilen av TTR i henhold til senter, var den relative risikoen for apiksaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % KI, 0,39, 1,61).

I studien viste apiksaban seg å være 'non-inferior' (ikke dårligere) i forhold til enoxaparin/warfarin i det kombinerte primære endepunktet av bekreftet tilbakevendende symptomatisk VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller VTE-relatert død (se tabell 9).

Tabell 9: Effektnesultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2609 n (%)	Enoxaparin/warfarin n = 2635 n (%)	Relativ risiko (95 % KI)
VTE- eller VTE-relatert død	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
LE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-relatert død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uansett årsak	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller CV-relatert død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relatert død, eller alvorlig blødning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* 'Non-inferior' (ikke-dårligere) sammenlignet med enoxaparin/warfarin (p-verdi < 0,0001)

Apiksaban effekt i innledende behandling av VTE var konsistent mellom pasienter som ble behandlet for en LE [Relativ risiko 0,9; 95 % KI (0,5, 1,6)] eller DVT [Relativ risiko 0,8; 95 % KI (0,5, 1,3)]. Effekt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, kroppsmasseindeks (BMI), nyrefunksjon, omfang av indeks LE, plassering av DVT-trombe, og tidligere parenteral bruk av heparin var generelt konsistent.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger. I studien var apiksaban statistisk bedre enn enoxaparin/warfarin for det primære sikkerhetsendepunktet [relativ risiko 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17, 0,55), P-verdi < 0,0001] (se tabell 10).

Tabell 10: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n = 2676 n (%)	Enoxaparin/warfarin n = 2689 n (%)	Relativ risiko (95 % KI)
Alvorlige	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlige + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Mindre	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)

	Apiksaban n = 2676 n (%)	Enoxaparin/warfarin n = 2689 n (%)	Relativ risiko (95 % KI)
Alle	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Bekreftet alvorlig blødning og CRNM-blødning på alle anatomiske området var generelt lavere i apixaba-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin-gruppen. Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos 6 (0,2 %) apiksaban-behandlede pasienter og 17 (0,6 %) enoxaparin/Warfarin-behandlede pasienter.

AMPLIFY-EXT STUDIE

I AMPLIFY-EXT-studien ble totalt 2482 voksne randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig peroralt, apiksaban 5 mg to ganger daglig peroralt, eller placebo i 12 måneder etter å ha fullført 6 til 12 måneder med innledende antikoagulasjonsbehandling. Av disse deltok 836 pasienter (33,7 %) AMPLIFY-studien forut for inkludering i AMPLIFY-EXT-studien. Gjennomsnittsalder var 56,7 år og 91,7 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

I studien var begge doser av apiksaban statistisk bedre enn placebo for det primære endepunktet symptomatisk, tilbakevendende VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller død uansett årsak (se tabell 11).

Tabell 11: Effektnesultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Tilbakevenden de VTE eller død uansett årsak	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Død uansett årsak	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Tilbakevenden de VTE eller VTE-relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Tilbakevenden de VTE eller CV-relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Ikke-fatal DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Ikke-fatal LE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-relatert død	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

[‡]p-verdi < 0,0001

* For pasienter med mer enn én hendelse som bidro til det sammensatte endepunktet, ble bare den første hendelsen rapportert (for eksempel hvis en person opplevde både en DVT og deretter en LE, ble bare DVT rapportert)

[†] Enkelte personer kunne oppleve mer enn én hendelse, og bli representert i begge klassifiseringene

Apiksabaneffekten for forebygging av tilbakefall av en VTE ble opprettholdt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, BMI og nyrefunksjonen.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger i behandlingsperioden. I studien var forekomsten av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige + CRNM, mindre, og all blødning, mellom apiksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppene (se tabell 12).

Tabell 12: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien

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

Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos én (0,1 %) apiksabanbehandlet pasient på dosen 5 mg to ganger daglig, ingen pasienter på dosen 2,5 mg to ganger daglig, og én (0,1 %) pasient som fikk placebo

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter i alderen fra 28 dager til < 18 år

Studie CV185325 var en randomisert, aktivt kontrollert, åpen multisenterstudie av apiksaban for behandling av VTE hos pediatriske pasienter. Denne deskriptive effekt- og sikkerhetsstudien inkluderte 217 pediatriske pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling for VTE og forebygging av tilbakevendende VTE; 137 pasienter i aldersgruppe 1 (12 til < 18 år), 44 pasienter i aldersgruppe 2 (2 til < 12 år), 32 pasienter i aldersgruppe 3 (28 dager til < 2 år) og 4 pasienter i aldersgruppe 4 (fødsel til < 28 dager). Indeks VTE ble bekreftet ved bildediagnostikk og vurdert av en uavhengig instans. Før randomisering ble pasientene behandlet med SOC-antikoagulasjon i opptil 14 dager (gjennomsnittlig (SD) varighet av behandling med SOC-antikoagulasjon før oppstart av studiebehandlingen var 4,8 (2,5) dager, og 92,3 % av pasientene ble startet $\leq$ 7 dager). Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til en alderstilpasset formulering av apiksaban (doser justert for vekt tilsvarende en metningsdose på 10 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 5 mg to ganger daglig hos voksne) eller SOC. For pasienter fra 2 til < 18 år besto SOC av lavmolekylære hepariner (LMWH), ufraksjonerte hepariner (UFH) eller vitamin K-antagonister (VKA). For pasienter fra 28 dager og < 2 år vil SOC være begrenset til hepariner (UFH eller LMWH). Hovedbehandlingsfasen varte i 42 til 84 dager for pasienter i alderen < 2 år og 84 dager for deltakere i alderen > 2 år. Deltakere i alderen 28 dager til < 18 år som ble randomisert til å få apiksaban, hadde muligheten til å fortsette behandlingen med apiksaban i ytterligere 6 til 12 uker i forlengelsesfasen.

Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av alle bildebekreftede og vurderte symptomatiske og asymptomatiske tilbakevendende VTE og VTE-relatert død. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde en VTE-relatert død. Totalt 4 (2,8 %) pasienter i apiksabangruppen og 2 (2,8 %) pasienter i SOC-gruppen hadde minst én bekreftet symptomatisk eller asymptomatisk tilbakevendende VTE-hendelse.

Median varighet av eksponering hos 143 behandlede pasienter i apiksabanarmen var 84,0 dager. Eksponeringen oversteg 84 dager hos 67 (46,9 %) pasienter. Det primære sikkerhetsendepunktet, sammensatt av alvorlige blødninger og CRNM-blødninger, ble observert hos 2 (1,4 %) pasienter som fikk apiksaban mot 1 (1,4 %) pasient som fikk SOC, med en RR på 0,99 (95 % KI 0,1;10,8). I alle tilfellene dreide dette seg om en CRNM-blødning. Mindre blødninger ble rapportert hos 51 (35,7 %)

pasienter i apiksabangruppen og 21 (29,6 %) pasienter i SOC-gruppen, med en RR på 1,19 (95 % KI 0,8; 1,8).

Alvorlige blødninger ble definert som blødninger som oppfyller ett eller flere av følgende kriterier: (i) fatal blødning, (ii) klinisk åpenbar blødning forbundet med en reduksjon i Hgb på minst 20 g/l (2 g/dl) i løpet av 24 timer, (iii) blødning som er retroperitoneal, pulmonal, intrakraniell eller på annen måte involverer sentralnervesystemet, og (iv) blødning som krever kirurgisk intervensjon i en operasjonsstue (inkludert intervensjonsradiologi).

CRNM-blødninger ble definert som blødninger som oppfyller ett eller begge av følgende kriterier: (i) åpenbar blødning som krever administrering av et blodprodukt, og som ikke direkte kan tilskrives forsøkspersonens underliggende medisinske tilstand, og (ii) blødning som krever medisinsk eller kirurgisk intervensjon for å gjenopprette hemostase, på annen måte enn i en operasjonsstue.

Mindre blødninger ble definert som åpenbare eller makroskopiske tegn på blødning som ikke oppfyller kriteriene ovenfor for enten alvorlige blødninger eller klinisk relevante blødninger som ikke er alvorlige blødninger. Menstruasjonsblødning ble klassifisert som en mindre blødning snarere enn en klinisk relevant blødning som ikke er en alvorlig blødning. Hos 53 pasienter som gikk inn i forlengelsesfasen og ble behandlet med apiksaban, ble det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk eller asymptomatisk tilbakevendende VTE eller VTE-relatert dødelighet. Ingen pasienter i forlengelsesfasen opplevde en bekreftet alvorlig blødning eller en CRNM-blødning. Åtte (8/53; 15,1 %) pasienter i forlengelsesfasen opplevde mindre blødningshendelser.

Det var 3 dødsfall i apiksabangruppen og 1 dødsfall i SOC-gruppen, som alle ble vurdert av utprøveren som ikke behandlingsrelaterte. Ingen av disse dødsfallene skyldtes VTE eller blødning i henhold til vurderingen utført av den uavhengige hendelsesvurderingskomiteen.

Sikkerhetsdatabasen for apiksaban hos pediatriske pasienter er basert på studie CV185325 for behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE, supplert med PREVAPIX-ALL-studien og SAXOPHONE-studien for primærprofylakse av VTE, samt enkeltdosestudie CV185118. Den omfatter 970 pediatriske pasienter, hvorav 568 fikk apiksaban.

Det finnes ingen godkjent pediatrisk indikasjon for primær profylakse av VTE.

Forebygging av VTE hos pediatriske pasienter med akutt lymfatisk leukemi eller lymfatisk lymfom (ALL, LL)

I PREVAPIX-ALL-studien ble totalt 512 pasienter i alderen ≥ 1 til < 18 år med nylig diagnostisert ALL eller LL, som gjennomgikk induksjonskemoterapi inkludert asparaginase via en innlagt enhet for sentralvenøs tilgang, randomisert 1:1 for åpen tromboseprofylakse med apiksaban eller standardbehandling (uten systemisk antikoagulasjon). Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose- og kroppsvektbasert regime utformet for å skape eksponeringer som er sammenlignbare med dem sett hos voksne som fikk 2,5 mg to ganger daglig (se tabell 13). Apiksaban ble gitt som 2,5 mg tablett, 0,5 mg tablett eller 0,4 mg/ml mikstur, oppløsning. Median varighet av eksponering i apiksabanarmen var 25 dager.

Tabell 13: Apiksabandosering i PREVAPIX-ALL-studien

Vektområde	Doseringsplan
6 til < 10,5 kg	0,5 mg to ganger daglig
10,5 til < 18 kg	1 mg to ganger daglig
18 til < 25 kg	1,5 mg to ganger daglig
25 til < 35 kg	2 mg to ganger daglig
≥ 35 kg	2,5 mg to ganger daglig

Det primære effektendepunktet var en sammensetning av bekreftet symptomatisk og asymptomatisk ikke-fatal dyp venetrombose, lungeemboli, cerebral sinusvenetrombose og dødsfall relatert til venøs tromboembolisme. Forekomsten av det primære effektendepunktet var 31 (12,1 %) i apiksabanarmen kontra 45 (17,6 %) i standardbehandlingsarmen. Den relative risikoreduksjonen oppnådde ingen signifikans.

Sikkerhetsendepunkter ble bekreftet i henhold til ISTH-kriterier. Det primære sikkerhetsendepunktet, alvorlige blødninger, forekom hos 0,8 % av pasientene i hver behandlingsarm. CRNM-blødning forekom hos 11 pasienter (4,3 %) i apiksabanarmen og 3 pasienter (1,2 %) i standardbehandlingsarmen. Den vanligste CRNM-blødningshendelsen som bidro til behandlingsforskjellen, var lett til moderat intensitet av epistaksis. Mindre blødningshendelser forekom hos 37 pasienter i apiksabanarmen (14,5 %) og 20 pasienter (7,8 %) i standardbehandlingsarmen.

Forebygging av tromboembolisme (TE) hos pediatriske pasienter med medfødt eller ervervet hjertesykdom

SAXOPHONE var en randomisert 2:1, åpen, multisenter, sammenlignende studie av pasienter i alderen 28 dager til < 18 år med medfødt eller ervervet hjertesykdom som trenger antikoagulasjon. Pasientene fikk enten apiksaban eller standardbehandling med tromboseprofylakse med en vitamin K-antagonist eller lavmolekylært heparin. Apiksaban ble administrert i henhold til et fastdose, kroppsvektsbasert regime utformet for å skape eksponeringer som er sammenlignbare med dem sett hos voksne som fikk en dose på 5 mg to ganger daglig (se tabell 14). Apiksaban ble gitt som 5 mg tablett, 0,5 mg tablett eller 0,4 mg/ml mikstur, oppløsning. Gjennomsnittlig varighet av eksponering i apiksabanarmen var 331 dager.

Tabell 14: Apiksabandosering i SAXOPHONE-studien

Vektområde	Doseringsplan
6 til < 9 kg	1 mg to ganger daglig
9 til < 12 kg	1,5 mg to ganger daglig
12 til < 18 kg	2 mg to ganger daglig
18 til < 25 kg	3 mg to ganger daglig
25 til < 35 kg	4 mg to ganger daglig
≥ 35 kg	5 mg to ganger daglig

Det primære sikkerhetsendepunktet, en sammensetning av bekreftet blødning definert som alvorlig av ISTH og CRNM-blødning, forekom hos 1 (0,8 %) av 126 pasienter i apiksabanarmen og 3 (4,8 %) av 62 pasienter i standardbehandlingsarmen. De sekundære sikkerhetsendepunktene bekreftede alvorlige, CRNM- og alle blødningshendelser hadde lignende forekomst i begge behandlingsarmene. Det sekundære sikkerhetsendepunktet legemiddelseponering som følge av bivirkning, intolerabilitet eller blødning, ble rapportert hos 7 (5,6 %) pasienter i apiksabanarmen og 1 (1,6 %) pasient i standardbehandlingsarmen. Ingen pasienter i noen av behandlingsarmene opplevde en tromboembolisk hendelse. Det var ingen dødsfall i noen av behandlingsarmene.

Denne studien var prospektivt utformet for deskriptiv effekt og sikkerhet på grunn av forventet lav forekomst av TE og blødningshendelser i denne populasjonen. En endelig nyttevurdering kunne ikke etableres på grunn av den observerte lave forekomsten av TE i denne studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier for behandlingen av venøs tromboembolisme med apiksaban i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen (se pkt 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos voksne er den absolutte biotilgjengeligheten til apiksaban tilnærmet 50 % for doser opptil 10 mg. Apiksaban blir raskt absorbert med maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) 3 til 4 timer etter tablettinntak. Inntak med mat påvirker ikke AUC eller $C_{\max}$ for apiksaban ved doser på 10 mg. Apiksaban kan tas med eller uten mat.

Apiksaban viser en lineær farmakokinetikk med doseproporsjonal økning av eksponering ved perorale doser opp til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg viser apiksaban oppløsningsbegrenset absorpsjon med redusert biotilgjengelighet. Eksponeringsparametre for apiksaban viser lav til moderat variabilitet som reflekteres i inter- og intraindividuell variabilitet på henholdsvis ~ 20 % CV og ~ 30 % CV.

Etter peroral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst i 30 ml vann, var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter peroral administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Etter peroral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos var $C_{\max}$ og AUC henholdsvis 21% og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

Etter administrering av en knust tablett med 5 mg apiksaban oppløst i 60 ml G5W når den ble gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske individer som fikk en peroral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

Basert på den forutsigbare dose-proporsjonale farmakokinetiske profilen til apiksaban, er resultatene for biotilgjengelighet fra de utførte studiene overførbare til lavere apiksabandoser.

Pediatrisk populasjon

Apiksaban absorberes raskt og når maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) ca. 2 timer etter administrering av en enkeltdose.

Distribusjon

Hos voksne er plasmaproteinbinding rundt 87 %. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) er rundt 21 liter.

Det foreligger ingen data om apiksabans plasmaproteinbinding spesifikt for den pедиатriske populasjonen.

Biotransformasjon og eliminasjon

Apiksaban har flere eliminasjonsveier. Av apiksabandoser administrert til voksne ble ca. 25 % gjenfunnet som metabolitter, hvor mesteparten ble gjenfunnet i avføringen. Hos voksne står utskillelse av apiksaban via nyrene for ca. 27 % av total clearance. I tillegg er utskillelse via galle og direkte fra tarmen observert i henholdsvis kliniske og ikke-kliniske studier.

Hos voksne har apiksaban total clearance på rundt 3,3 l/t og halveringstid på rundt 12 timer.

Hos pедиатriske pasienter har apiksaban en total tilsynelatende clearance på ca. 3,0 l/t.

O-demetylering og hydroksylering ved 3-oksopiperidinyI-gruppen er hovedsetene for biotransformasjon. Apiksaban metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Hoveddelen av virkestoffrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten aktivt sirkulerende metabolitter til stede. Apiksaban er et substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreftresistens-protein (BCRP).

Eldre

Eldre pasienter (over 65 år) hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre pasienter, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var nærmere 32 % høyere og ingen forskjell i $C_{\max}$.

Nedsatt nyrefunksjon

Svekket nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på maksimal konsentrasjonen av apiksaban. Det var en økning i apiksabaneksponering korrelert til redusert nyrefunksjon, vurdert etter målt

kreatininclearance. Hos individer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/min) redusert nyrefunksjon økte apiksabans plasmakonsentrasjon (AUC) med henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med individer med normal kreatininclearance. Redusert nyrefunksjon hadde ingen åpenbar effekt på forholdet mellom apiksabans plasmakonsentrasjon og anti-faktor Xa-aktivitet.

Hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for apiksaban med 36 % når en enkeltdose av apiksaban 5 mg ble administrert umiddelbart etter hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hemodialyse, startet 2 timer etter inntak av en enkeltdose av apiksaban 5 mg, reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos ESRD-pasienter, tilsvarende en apiksaban dialyseclearance på 18 ml/min. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Hos pediatrike pasienter ≥ 2 år er alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) mindre enn 30 ml/min/1,73 m² kroppsoverflateareal (BSA). I studie CV185325, hos pasienter under 2 år, er terskelverdiene som definerer alvorlig nedsatt nyrefunksjon etter kjønn og postnatal alder oppsummert i tabell 15 nedenfor; hver av dem tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA for pasienter ≥ 2 år.

Tabell 15: Terskelverdier for eGFR for deltakelse i studie CV185325

Postnatal alder (kjønn)	Referanseområde for GFR (ml/min/1,73 m ²)	Terskelverdi for deltakelse i eGFR*
1 uke (gutter og jenter)	41 ± 15	≥ 8
2–8 uker (gutter og jenter)	66 ± 25	≥ 12
> 8 uker til < 2 år (gutter og jenter)	96 ± 22	≥ 22
2–12 år (gutter og jenter)	133 ± 27	≥ 30
13–17 år (gutter)	140 ± 30	≥ 30
13–17 år (jenter)	126 ± 22	≥ 30

*Terskelverdi for deltakelse i CV185325-studien, der estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ble beregnet i henhold til den oppdaterte Schwartz-ligningen (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne protokollbestemte terskelen tilsvarte eGFR-verdien under hvilken en potensiell pasient ble ansett å ha "utilstrekkelig nyrefunksjon" som utelukket deltakelse i studie CV185325. Hver terskel ble definert som en eGFR < 30 % av 1 standardavvik (SD) under GFR-referanseområdet for alder og kjønn. Terskelverdiene for pasienter < 2 år tilsvarer en eGFR < 30 ml/min/1,73 m², som er den konvensjonelle definisjonen av alvorlig nyresvikt hos pasienter > 2 år.

Pediatrike pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet ≤ 55 ml/min/1,73 m² deltok ikke i studie CV185325, selv om pediatrike pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m² BSA) var kvalifisert. Basert på data fra voksne og begrensede data fra pediatrike pasienter behandlet med apiksaban, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pediatrike pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Apiksaban er ikke anbefalt til pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie hvor 8 personer med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh A score 5 (n=6) og score 6 (n=2), og 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon, Child Pugh B score 7 (n=6) og score 8 (n=2), ble sammenlignet med 16 friske kontrollpersoner, ble farmakokinetikk og farmakodynamikk til én enkeltdose av apiksaban 5 mg ikke endret hos personer med redusert leverfunksjon. Endringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignbare mellom personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske personer.

Apiksaban er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Eksposering for apiksaban var nærmere 18 % høyere hos kvinner enn hos menn.

Kjønnsforskjeller i farmakokinetiske egenskaper ble ikke undersøkt hos pediatrike pasienter.

Etnisk opprinnelse og folkegruppe

Resultatene fra fase I-studier viste ingen merkbar forskjell i farmakokinetikken til apiksaban mellom hvite/kaukasiere, asiater og svarte/afroamerikanere. Funnene fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter som fikk apiksaban var generelt forenlig med fase I-resultatene.

Forskjeller i farmakokinetiske egenskaper relatert til etnisk opprinnelse og folkegruppe ble ikke undersøkt hos pediatriske pasienter.

Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksponering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærmelsesvis 30 % lavere eksponering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærmelsesvis 30 % høyere eksponering.

Administrering av apiksaban til pediatriske pasienter er basert på et fast doseringsregime etter vektdifferensiering.

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet (FK/FD) hos voksne mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og flere FD-endepunkter (anti-faktor Xa-aktivitet [AXA], INR, PT, aPTT) har blitt evaluert etter administrasjon av et bredt spekter av doser (0,5-50 mg). Forholdet mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og anti-Faktor Xa- aktivitet ble best beskrevet med en lineær modell. FK/FD-forholdet observert hos pasienter var i overensstemmelse med det som ble funnet hos friske personer.

Tilsvarende indikerer resultatene fra PK/PD-vurderingen av apiksaban hos barn et lineært forhold mellom apiksabankonsentrasjon og AXA. Dette stemmer overens med den tidligere dokumenterte sammenhengen hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet og juvenil toksisitet.

De viktigste effektene som ble observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering var relatert til den farmakodynamiske effekten av apiksaban på koagulasjonsparametre. I toksisitetsstudiene ble det funnet liten til ingen økning i blødningstendens. Siden dette kan skyldes lavere sensitivitet hos de non-kliniske artene sammenlignet med mennesker, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet ved ekstrapolering til mennesker.

Hos rotter ble det funnet et høyt melk/maternal plasma-forhold ($C_{\max}$ rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport over i melken.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hyppromellose
Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)
Triacetin
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i perforerte enhetsdose-blister på 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmdrasjert tablett.

HDPE-flaske med barnesikkert/gjenget lokk i polypropylensom inneholder 60, 100, 168, 180, 200 og 1000 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2020

Dato for siste fornyelse av markedsføringstillatelse: 23. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009
Hellas

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle leger som forventes å forskrive apixaban har tilgang til følgende informasjonsmateriell:

- Preparatomtale
- Forskrivningsveiledning
- Pasientkort

Alle pasienter og/eller omsorgsgivere for pediatriske pasienter som får Apixaban Accord, skal få utlevert et pasientkort (følger med hver legemiddelpakning).

Forskrivningsveiledningens nøkkelpunkter:

- Informasjon om populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko
- Anbefalte doser og veiledning angående dosering for de ulike indikasjonene
- Anbefalinger vedrørende dosejustering hos risikogrupper, inkludert pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon
- Veiledning vedrørende endring fra eller til behandling med Apixaban Accord
- Veiledning vedrørende kirurgi eller invasive prosedyrer, og midlertidig seponering
- Håndtering av overdosesituasjoner og blødninger
- Bruk og tolkning av koagulasjonstester
- At alle pasienter og/eller omsorgsgivere for pediatriske pasienter skal utstyres med et pasientkort og veiledes om:
 - Tegn eller symptomer på blødning og når en skal søke medisinsk hjelp fra helsepersonell
 - Betydning av compliance ved behandling
 - Nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid
 - Viktigheten av å informere helsepersonell om at de bruker Apixaban Accord dersom kirurgi eller invasive prosedyrer er nødvendig.

Pasientkortets nøkkelpunkter:

- Tegn eller symptomer på blødning og når en skal søke medisinsk hjelp fra helsepersonell
- Betydning av compliance ved behandling
- Nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid
- Viktigheten av å informere helsepersonell om at de bruker Apixaban Accord dersom kirurgi eller invasive prosedyrer er nødvendig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING 2,5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Filmdrasjert tablett**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18.	SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
------------	---

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER FOR ENHETSPAKNING 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter
apiksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Filmdrasjert tablett**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18.	SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
------------	---

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER FOR ENHETSPAKNING 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mg tabletter
apiksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING SOM INNEHOLDER PERFORERTE
ENDOSE-BLISTERE 2,5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
10 x 1 filmdrasjert tablett
20 x 1 filmdrasjert tablett
28 x 1 filmdrasjert tablett
56 x 1 filmdrasjert tablett
60 x 1 filmdrasjert tablett
100 x 1 filmdrasjert tablett
168 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PERFORERTE ENDOSE-BLISTERE 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mgtabletter
apiksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING SOM INNEHOLDER PERFORERTE
ENDOSE-BLISTERE 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

10 x 1 filmdrasjert tablett
20 x 1 filmdrasjert tablett
28 x 1 filmdrasjert tablett
56 x 1 filmdrasjert tablett
60 x 1 filmdrasjert tablett
100 x 1 filmdrasjert tablett
168 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PERFORERTE ENDOSE-BLISTERE 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mgtabletter
apiksaban

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR FLASKEPAKNING 2,5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
200 filmdrasjerte tabletter
1000 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Apixaban Accord 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet..

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INRE EMBALLASJE**ETIKETT FOR FLASKEPAKNING 2,5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
200 filmdrasjerte tabletter
1000 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR FLASKEPAKNING 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mgtabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
200 filmdrasjerte tabletter
1000 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Apixaban Accord 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INRE EMBALLASJE**ETIKETT FOR FLASKEPAKNING 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjertetablett inneholder 5 mg apiksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
200 filmdrasjerte tabletter
1000 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PASIENTKORT

Apixaban Accord (apiksaban)

Pasientkort

Ha med deg dette kortet til enhver tid

Vis dette kortet til apoteket, tannlegen din og annet helsepersonell som behandler deg.

Jeg står på antikoagulasjonsbehandling med Apixaban Accord (apiksaban) for å forebygge blodpropp.

Vennligst fyll ut denne delen eller be legen din om å gjøre det

Navn:

Fødselsdato:

Indikasjon:

Dose: mg to ganger daglig

Legens navn:

Legens telefonnummer:

Informasjon til pasienter

- Ta Apixaban Accord regelmessig som du har fått beskjed om. Dersom du glemmer å ta en morgendose, ta den så snart du husker og den kan tas sammen med kveldsdosen. En glemt kveldsdose kan bare tas i løpet av samme kveld. Ikke ta to doser neste morgen, men fortsett i stedet å følge doseringsplanen to ganger daglig som anbefalt neste dag.
- Ikke avbryt behandling med Apixaban Accord uten å ha snakket med legen din, da det er en risiko for at du kan få slag eller andre komplikasjoner.
- Apixaban Accord hjelper til med å fortynne blodet ditt. Dette kan imidlertid føre til økt risiko for blødning.
- Tegn og symptomer på blødning inkluderer blåmerker eller blødninger under huden, tjærefarget avføring, blod i urinen, neseblod, svimmelhet, trøtthet, blekhet eller slapphet, plutselig alvorlig hodepine, opphosting av blod og oppkast av blod.
- Dersom blødningen ikke stopper av seg selv, **ta kontakt med lege/legevakt øyeblikkelig.**
- Dersom du skal opereres eller gjennomgå annen invasiv behandling, informer legen om at du bruker Apixaban Accord.

{MMM ÅÅÅÅ}

Informasjon til helsepersonell

- Apixaban Accord (apiksaban) er et peroralt antikoagulantia som virker direkte ved selektiv hemming av faktor Xa.
- Apixaban Accord kan øke risikoen for blødning. Dersom en alvorlig blødning oppstår, skal Apixaban Accord seponeres umiddelbart.
- Behandling med Apixaban Accord krever ikke rutinemessig overvåking av eksponering. En kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse kan være nyttig i helt spesielle tilfeller, f.eks. overdose og akuttkirurgi (protrombintid (PT), internasjonalsnormalisert ratio (INR) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) koagulasjonstester anbefales ikke) – se SPC.
- Et middel som reverserer anti-faktor Xa-aktiviteten til apiksaban er tilgjengelig.

PASIENTKORT

Apixaban Accord (apiksaban) [pediatrisk populasjon]

Apixaban Accord (apiksaban)

Pasientkort

Barnet eller barnets omsorgsgivere skal ha med seg dette kortet til enhver tid

Vis dette kortet til apoteket, barnets tannlege og annet helsepersonell som behandler barnet.

Jeg står på antikoagulasjonsbehandling med Apixaban Accord (apiksaban) for å forebygge blodpropp.

Vennligst fyll ut denne delen eller be legen om å gjøre det

Navn:

Fødselsdato:

Indikasjon:

Dose: mg to ganger daglig

Legens navn:

Legens telefonnummer:

Informasjon til pasienter/omsorgsgivere

- Ta/gi Apixaban Accord regelmessig som du har fått beskjed om. Dersom du glemmer å ta/gi en morgendose, ta/gi den så snart du husker og den kan tas/gis sammen med kveldsdosen. En glemt kveldsdose kan bare tas/gis i løpet av samme kveld. Ikke ta/gi to doser neste morgen, men fortsett i stedet å følge doseringsplanen to ganger daglig som anbefalt neste dag.
- Ikke avbryt behandling med Apixaban Accord uten å ha snakket med legen, da det er en risiko for at barnet kan få en blodpropp eller andre komplikasjoner.
- Apixaban Accord hjelper til med å fortynne blodet. Dette kan imidlertid føre til økt risiko for blødning.
- Tegn og symptomer på blødning inkluderer blåmerker eller blødninger under huden, tårerfarget avføring, blod i urinen, neseblod, svimmelhet, trøtthet, blekhet eller slapphet, plutselig alvorlig hodepine, opphosting av blod og oppkast av blod.
- Dersom blødningen ikke stopper av seg selv, **ta kontakt med lege/legevakt øyeblikkelig.**
- Dersom pasienten skal opereres eller gjennomgå annen invasiv behandling, informer legen om at barnet bruker Apixaban Accord.

{MMM ÅÅÅÅ}

Informasjon til helsepersonell

- Apixaban Accord (apiksaban) er et peroralt antikoagulantia som virker direkte ved selektiv hemming av faktor Xa.
- Apixaban Accord kan øke risikoen for blødning. Dersom en alvorlig blødning oppstår, skal Apixaban Accord seponeres umiddelbart.
- Behandling med Apixaban Accord krever ikke rutinemessig overvåking av eksponering. En kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse kan være nyttig i helt spesielle tilfeller, f.eks. overdose og akuttkirurgi (protrombintid (PT), internasjonalnormalisert ratio (INR) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) koagulasjonstester anbefales ikke) – se preparatomtalen.
- Et middel som reverserer anti-faktor Xa-aktiviteten til apiksaban er tilgjengelig for voksne. Sikkerhet og effekt er imidlertid ikke fastslått hos pediatriske pasienter (se preparatomtalen for andeksanet alfa).

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte apiksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Apixaban Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Apixaban Accord
3. Hvordan du bruker Apixaban Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apixaban Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Apixaban Accord er og hva det brukes mot

Apixaban Accord inneholder den aktive substansen apiksaban og tilhører gruppen legemidler som kalles antikoagulantia. Dette legemidlet bidrar til å hindre at blodpropper dannes ved å blokkere Faktor Xa, som er en viktig faktor i dannelsen av blodpropp.

Apixaban Accord brukes hos voksne:

- for å forebygge dannelsen av blodpropp (dyp venetrombose [DVT]) etter en hofte- eller kneproteseoperasjon. Etter en operasjon i hofte eller kne kan du ha høyere risiko for å utvikle blodpropper i venene (blodårene) i bena dine. Dette kan føre til at bena svulmer opp, med eller uten smerte. Dersom blodproppen blir transportert fra benet til lungene, kan den blokkere blodgjennomstrømningen og forårsake kortpustethet, med eller uten brystsmerte. Denne tilstanden (lungeemboli) kan være livstruende og krever umiddelbart medisinsk tilsyn.
- for å forebygge dannelsen av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) og minst en ytterligere risikofaktor. Blodpropp kan løsne og vandre til hjernen og føre til slag, eller til andre organer og forhindre normal blodstrøm til organet (også kjent som systemisk blodpropp). Et slag kan være livstruende og krever umiddelbar medisinsk oppfølging.
- til behandling av blodpropper i blodårene i bena dine (dyp venetrombose) og i blodårene i lungene dine (lungeemboli), og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake i blodårene i ben og/eller lunger.

Apixaban Accord brukes til barn i alderen 28 dager til < 18 år for å behandle blodpropp og for å forebygge tilbakefall av blodpropp i venene eller i blodårene i lungene.

For anbefalt dose i forhold til kroppsvekt, se avsnitt 3.

2. Hva du må vite før du bruker Apixaban Accord

Bruk ikke Apixaban Accord:

- hvis du er **allergisk** overfor apixaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du **blør svært mye**
- dersom du har en **sykdom i et organ** i kroppen som øker risikoen for alvorlige blødninger (som et **aktivt eller nylig sår** i mage eller tarm, **nylig blødning i hjernen**)
- dersom du har en **leversykdom** som kan føre til økt risiko for blødning (leverkoagulopati)
- hvis du **tar legemidler for å forebygge blodpropp** (f.eks. warfarin, rivaroksaban, dabigatran eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulant behandling, mens du har et venøst eller arterielt kateter og du får heparin gjennom dette kateteret for å holde det åpent eller om en ledning er satt inn i blodåren din (kateterablasjon) for å behandle uregelmessig hjerterytme (arytmi).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar denne medisinen dersom du har noe av følgende:

- **økt blødningsrisiko**, som:
 - **blødningsforstyrrelser**, inkludert tilstander som fører til redusert blodplateaktivitet
 - **svært høyt blodtrykk**, som ikke kontrolleres med medisiner
 - du er eldre enn 75 år
 - du veier 60 kg eller mindre
- **alvorlig nyresykdom, eller hvis du er på dialyse**
- **leverproblemer eller tidligere leverproblemer**
Dette legemidlet vil bli brukt med forsiktighet hos pasienter med tegn på endret leverfunksjon.
- **dersom du har hatt en slange (kateter) eller en injeksjon i ryggraden** (for bedøvelse eller smertereduksjon), vil legen din be deg om å ta dette legemidlet minst 5 timer etter fjerning av kateteret
- dersom du har en **kunstig hjerteklaff**
- dersom legen din fastslår at blodtrykket ditt er ustabilt eller det er planlagt annen behandling eller kirurgisk inngrep for å fjerne blodproppen fra lungene.

Vis forsiktighet ved bruk av Apixaban Accord

- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp). Snakk med legen din, som vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Dersom du må ha en operasjon eller en behandling som kan medføre blødning kan legen din be deg om å seponere dette legemidlet midlertidig for en liten periode. Spør lege hvis du er usikker på om en behandling kan medføre blødning.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom med en kroppsvekt på mindre enn 35 kg.

Andre legemidler og Apixaban Accord

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen medisiner kan øke effekten av Apixaban Accord og noen kan redusere den. Legen din vil avgjøre om du bør behandles med Apixaban Accord når du tar disse medisinene og hvor nøye du bør følges opp.

Følgende medisiner kan øke effekten av Apixaban Accord og øke sjansen for uønsket blødning:

- noen **medisiner mot soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol, osv.)

- noen **antivirale legemidler mot hiv/aids** (f.eks. ritonavir)
- andre **medisiner som brukes for å redusere blodlevring** (f.eks. enoksaparin, osv.)
- **antiinflammatoriske eller smertestillende legemidler** (f.eks. acetylsalisylsyre eller naproksen)
Spesielt dersom du er eldre enn 75 år og bruker acetylsalisylsyre, kan du ha økt blødningsrisiko.
- **medisiner mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)
- **antidepressive legemidler kalt selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer).**

Følgende legemidler vil redusere Apixaban Accord' evne til å bidra til forebygging av dannelsen av blodpropper:

- **medisiner som forebygger epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin, osv.)
- **Johannesurt** (naturligemiddel som brukes mot mild depresjon)
- **medisiner mot tuberkulose eller andre infeksjoner** (f.eks. rifampicin).

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effektene av Apixaban Accord på graviditet og på det ufødte barnet er ukjent. Du bør ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid. **Kontakt legen din umiddelbart** dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet.

Det er ukjent om Apixaban Accord passerer over i morsmelken. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet når du ammer. De vil råde deg til enten å stoppe ammingen eller stoppe/ikke starte med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Apixaban Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Apixaban Accord inneholder laktose (en type sukker) og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse for noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Apixaban Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker

Dosering

Svelg tablettene med et glass vann. Apixaban Accord kan tas med eller uten mat. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

Dersom du har problemer med å svelge en hel tablett, snakk med legen din om andre måter å ta Apixaban Accord på. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller 5 % glukose i vann eller eplejuice eller eplemos like før du tar den.

Instruksjoner for knusing:

- Knus tablettene med en støter og morter eller med den runde siden av en skje på et fat.

- Overfør forsiktig alt pulveret til en passende beholder og bland deretter pulveret med litt vann, f. eks. 30 ml (2 spiseskjeer) eller en av de tre væskene nevnt ovenfor for å lage en blanding.
- Svelg blandingen.
- Skyll støteren og morteren (eller skjeen og fatet) du brukte for å knuse tablettene og skyll beholderen med litt vann eller en av de andre væskene (f. eks. 30 ml) og svelg skyllevæsken.

Hvis nødvendig, kan legen gi deg den knuste Apixaban Accord-tabletten blandet i 60 ml vann eller 5 % glukose i vann gjennom en slang via nesen til magen.

Ta Apixaban Accord som anbefalt for følgende:

For å forebygge dannelsen av blodpropp etter en hofte- eller kneproteseoperasjon.

Anbefalt dose er én tablett Apixaban Accord 2,5 mg to ganger daglig,

f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

Du bør ta den første tablett 12 til 24 timer etter operasjonen.

Hvis du har hatt en stor **hofte**operasjon, bør behandlingen vare fra 32 til 38 dager.

Hvis du har hatt en stor **kne**operasjon, bør behandlingen vare fra 10 til 14 dager.

For å forebygge dannelsen av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst én ytterligere risikofaktor.

Den anbefalte dosen er én tablett Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig.

Den anbefalte dosen er én tablett Apixaban Accord **2,5 mg** to ganger daglig dersom:

- du har **alvorlig redusert nyrefunksjon**
- **to eller flere av følgende faktorer gjelder deg:**
 - resultatene fra dine blodprøver viser dårlig nyrefunksjon (verdi på serumkreatinin er 133 mikromol/l eller høyere)
 - du er 80 år eller eldre
 - din vekt er 60 kg eller lavere.

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden. Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å behandle blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Den anbefalte dosen er **to tabletter** av Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig i de første 7 dagene, f.eks. to om morgenen og to om kvelden.

Etter syv dager er den anbefalte dosen **én tablett** av Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

For å forebygge at blodpropper kommer tilbake etter fullført seks måneders behandling

Den anbefalte dosen er én tablett av Apixaban Accord **2,5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Bruk hos barn og ungdom

Til behandling av blodpropp og for å forebygge tilbakefall av blodpropp i venene eller i blodårene i lungene.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Prøv å ta eller gi dosen til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

Dosen av Apixaban Accord avhenger av kroppsvekten, og vil bli beregnet av legen. Den anbefalte dosen for barn og ungdom som veier minst 35 kg, er **fire tabletter** av Apixaban Accord **2,5 mg** to ganger daglig i de første 7 dagene, f.eks. fire om morgenen og fire om kvelden. Etter syv dager er den anbefalte dosen **to tabletter** av Apixaban Accord **2,5 mg** to ganger daglig, f.eks. to om morgenen og to om kvelden.

For foreldre eller omsorgspersoner: Observer barnet for å sikre at hele dosen blir tatt.

Det er viktig å overholde avtalte legebesøk fordi det kan være nødvendig å justere dosen etter hvert som vekten endres.

Legen din kan endre din antikoagulerende behandling på følgende måte:

- *Endre fra Apixaban Accord til antikoagulerende legemidler*
Slutt å ta Apixaban Accord. Start behandling med antikoagulerende legemidler (for eksempel heparin) på det tidspunktet du skulle ha tatt neste tablett.
- *Endre fra antikoagulerende legemidler til Apixaban Accord*
Slutt å ta antikoagulerende legemidler. Start behandling med Apixaban Accord på samme tid som du ville ha tatt den neste dosen av antikoagulerende legemiddel. Fortsett deretter som normalt.
- *Endre fra antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Apixaban Accord.*
Slutt å ta legemidlet som inneholder vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal starte å ta Apixaban Accord.
- *Endre fra Apixaban Accord til antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*
Dersom legen din forteller deg at du må starte å ta legemidlet samtidig med en vitamin K-antagonist skal du fortsette å ta Apixaban Accord i minst 2 dager etter den første dosen av legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal stoppe å ta Apixaban Accord.

Pasienter som gjennomgår konvertering

Dersom den unormale hjerterytmen din må gjenopprettes til normalt ved hjelp av en prosedyre som kalles konvertering, skal du ta dette legemidlet på de tidspunktene legen har fortalt deg, for å forebygge blodpropp i blodårene i hjernen og andre blodårer i kroppen.

Dersom du tar for mye av Apixaban Accord

Snakk med legen din umiddelbart dersom du har tatt mer av dette legemidlet enn den dosen som er forskrevet. Ta med deg pakningen selv om ikke du har flere tabletter igjen.

Dersom du tar mer Apixaban Accord enn det som er anbefalt, kan du ha økt risiko for blødninger. Hvis blødninger forekommer, kan det være nødvendig med kirurgi, blodoverføring, eller andre behandlinger som kan reversere anti-faktor Xa-aktiviteten.

Dersom du har glemt å ta Apixaban Accord

- Dersom du glemmer å ta en morgendose, ta den så snart du husker og den kan tas sammen med kveldsdosen.
- En glemt kveldsdose kan bare tas i løpet av samme kveld. Ikke ta to doser neste morgen, men fortsett i stedet å følge doseringsplanen to ganger daglig som anbefalt neste dag.

Hvis du er usikker på hva du skal gjøre eller du har glemt å ta mer enn én dose, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du avbryter behandlingen med Apixaban Accord

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Risikoen for å utvikle blodpropp kan være høyere hvis du stopper behandlingen for tidlig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Apixaban Accord kan bli gitt for tre forskjellige medisinske tilstander. De kjente bivirkninger og hvor ofte de forekommer for hver av disse medisinske tilstandene kan avvike og er oppført separat nedenfor. For disse tilstandene er den vanligste generelle bivirkning av dette legemidlet blødning som kan være potensielt livstruende og kreve umiddelbar medisinsk oppfølging.

Følgende bivirkninger er kjent dersom du tar Apixaban Accord for å forebygge dannelse av blodpropp etter hofte- eller kneproteseoperasjoner.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Blødninger, inkludert:
 - blåmerker og hevelser
- Kvalme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Blødninger:
 - etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelser, blod eller væske som siver ut fra operasjonssåret/snittet (sårveske) eller injeksjonsstedet
 - i mage, tarm eller lyst/rødt blod i avføring
 - blod i urinen
 - fra nesen
 - fra vagina
- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blodprøver kan vise
 - unormal leverfunksjon
 - økning i noen leverenzymmer
 - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule
- Kløe.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan føre til: oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge og/eller hals og vanskeligheter med å puste. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.
- Blødninger:
 - i en muskel
 - i øynene
 - fra tannkjøttet og blod i spyttet når du hoster
 - fra endetarmen

- Hårtap.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Blødninger:
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i lungene eller halsen
 - i munnen
 - inn i buken eller rommet bak bukholen
 - fra en hemoroide
 - tester viser blod i avføring eller urin
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*);
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.
- Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Følgende bivirkninger er kjent dersom du tar Apixaban Accord for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst en ytterligere risikofaktor.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - i øynene
 - i magen eller tarmen
 - fra endetarmen
 - blod i urinen
 - fra nesen
 - fra tannkjøttet
 - blåmerker og hevelser
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Kvalme
- Blodprøver kan vise:
 - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT).

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Blødninger:
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
 - inne i magen eller fra vagina
 - lyst/rødt blod i avføringen
 - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
 - fra en hemoroide
 - tester viser blod i avføring eller urin
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunksjon
 - økning i noen leverenzymmer
 - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule
- Hudutslett
- Kløe
- Hårtap

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Blødninger
 - i lungene eller halsen
 - i rommet bak bukholen
 - i en muskel.

Svært sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer)

- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et målskivelignende utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.
- Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Følgende bivirkninger er kjente dersom du tar Apixaban Accord for å behandle eller forebygge tilbakekomst av blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - fra nesen
 - fra tannkjøttet
 - blod i urinen
 - blåmerker og hevelser
 - i magen, i tarmen, fra endetarmen
 - i munnen
 - fra vagina
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Kvalme
- Hudutslett
- Blodprøver kan vise:
 - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT) eller alaninaminotransferase (ALAT).

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blødninger:
 - i øynene
 - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
 - lyst/rødt blod i avføringen
 - tester viser blod i avføring eller urin
 - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
 - fra en hemoroide
 - i en muskel
- Kløe

- Hårtap
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunksjon
 - økning i noen leverenzymmer
 - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Blødninger:
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i lungene.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Blødninger:
 - inn i buken eller rommet bak bukholen.
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et målskivelignende utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*);
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.
- Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom

Si fra til barnets lege umiddelbart hvis du observerer noen av disse symptomene;

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge og/eller svelg og pustevansker. Hyppigheten av disse bivirkningene er vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Generelt var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med Apixaban Accord av samme type som de som ble observert hos voksne, og var hovedsakelig milde til moderate i alvorlighetsgrad. Bivirkninger som ble observert oftere hos barn og ungdom var neseblødning og unormal vaginal blødning.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - fra vagina
 - Fra nesen

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - Fra tannkjøttet
 - blod i urinen
 - blåmerker og hevelser
 - fra tarmen eller rektum
 - lyst/rødt blod i avføringen
 - blødning etter en operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
- Hårtap
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Kvalme

- Hudutslett
- Kløe
- Lavt blodtrykk som kan få barnet til å føle seg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunksjon
 - økning av noen leverenzymmer
 - en økning i alaninaminotransferase (ALAT).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Blødninger:
 - inn i buken eller rommet bak bukhulen
 - i magen
 - i øynene
 - i munnen
 - fra en hemoroide
 - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i lungene
 - i en muskel
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et målskivelignende utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (erythema multiforme)
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker
- Blodprøver kan vise:
 - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT);
 - tester viser blod i avføring eller urin.
 - Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Apixaban Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Apixaban Accord

- Virkestoff er apiksaban. Hver tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.
- Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: **Laktose (se avsnitt 2)**, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, natriumllaurilsulfat, magnesiumstearat
- FilmDrasjering: **Laktosemonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellose, titandioksid (E171), triacetin, gult jernoksid (E172).

Hvordan Apixaban Accord ser ut og innholdet i pakningen

De filmDrasjerte tablettene er gule, runde, bikonvekse, filmDrasjerte tabletter, merket med "IU1" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmDrasjerte tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i perforerte enhetsdose-blistere på 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmDrasjert tablett.

HDPE-flaske med barnesikkert/gjenget lokk i polypropylensom inneholder 60, 100, 168, 180, 200 og 1000 filmDrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pasientkort: Håndtering av informasjon

Inne i pakken med Apixaban Accord vil du finne et pasientkort sammen med pakningsvedlegget, eller legen din kan gi deg et lignende kort.

Dette pasientkortet inneholder informasjon som vil være til hjelp for deg og som kan varsle andre leger om at du bruker Apixaban Accord. **Ha med deg dette kortet til enhver tid.**

1. Ta kortet
2. Adskill delen med språket ditt ved behov (dette er tilrettelagt med de perforerte kantene)
3. Fyll ut følgende del eller be legen din om å gjøre det:
 - Navn:
 - Fødselsdato:
 - Indikasjon:
 - Dose:mg to ganger daglig
 - Legens navn:
 - Legens telefonnummer:
4. Brett kortet sammen og ha det med deg til enhver tid.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009
Hellas

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Apixaban Accord 5 mg tabletter, filmdrasjerte apiksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Apixaban Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Apixaban Accord
3. Hvordan du bruker Apixaban Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apixaban Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Apixaban Accord er og hva det brukes mot

Apixaban Accord inneholder den aktive substansen apiksaban og tilhører gruppen legemidler som kalles antikoagulantia. Dette legemidlet bidrar til å hindre at blodpropper dannes ved å blokkere Faktor Xa, som er en viktig faktor i dannelsen av blodpropp.

Apixaban Accord brukes hos voksne:

- for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) og minst en ytterligere risikofaktor. Blodpropp kan løsne og vandre til hjernen og føre til slag, eller til andre organer og forhindre normal blodstrøm til organet (også kjent som systemisk blodpropp). Et slag kan være livstruende og krever umiddelbar medisinsk oppfølging.
- til behandling av blodpropper i blodårene i bena dine (dyp venetrombose) og i blodårene i lungene dine (lungeemboli), og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake i blodårene i ben og/eller lunger.

Apixaban Accord brukes til barn i alderen 28 dager til < 18 år for å behandle blodpropp og for å forebygge tilbakefall av blodpropp i venene eller i blodårene i lungene.

For anbefalt dose i forhold til kroppsvekt, se avsnitt 3.

2. Hva du må vite før du bruker Apixaban Accord

Bruk ikke Apixaban Accord:

- **hvis du er allergisk** overfor apiksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du **blør svært mye**
- dersom du har en **sykdom i et organ** i kroppen som øker risikoen for alvorlige blødninger (som et **aktivt eller nylig sår** i mage eller tarm, **nylig blødning i hjernen**)
- dersom du har en **leversykdom** som kan føre til økt risiko for blødning (leverkoagulopati)

- hvis du **tar legemidler for å forebygge blodpropp** (f.eks. warfarin, rivaroksaban, dabigatran eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulant behandling, mens du har et venøst eller arterielt kateter og du får heparin gjennom dette kateteret for å holde det åpent eller om en ledning er satt inn i blodåren din (kateterablasjon) for å behandle uregelmessig hjerterytme (arytmi).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar denne medisinen dersom du har noe av følgende:

- **økt blødningsrisiko**, som:
 - **blødningsforstyrrelser**, inkludert tilstander som fører til redusert blodplateaktivitet
 - **svært høyt blodtrykk**, som ikke kontrolleres med medisiner
 - du er eldre enn 75 år
 - du veier 60 kg eller mindre
- **alvorlig nyresykdom, eller hvis du er på dialyse**
- **leverproblemer eller tidligere leverproblemer**
Dette legemidlet vil bli brukt med forsiktighet hos pasienter med tegn på endret leverfunksjon.
- **dersom du har hatt en slange (kateter) eller en injeksjon i ryggraden** (for bedøvelse eller smertereduksjon), vil legen be deg om å ta dette legemidlet minst 5 timer etter fjerning av kateteret
- dersom du har en **kunstig hjerteklaff**
- dersom legen din fastslår at blodtrykket ditt er ustabilt eller det er planlagt annen behandling eller kirurgisk inngrep for å fjerne blodproppen fra lungene.

Vis forsiktighet ved bruk av Apixaban Accord

- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp). Snakk med legen din, som vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Dersom du må ha en operasjon eller en behandling som kan medføre blødning kan legen din be deg om å seponere dette legemidlet midlertidig for en liten periode. Spør lege hvis du er usikker på om en behandling kan medføre blødning.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom med en kroppsvekt på mindre enn 35 kg.

Andre legemidler og Apixaban Accord

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen medisiner kan øke effekten av Apixaban Accord og noen kan redusere den. Legen din vil avgjøre om du bør behandles med Apixaban Accord når du tar disse medisinerne og hvor nøye du bør følges opp.

Følgende medisiner kan øke effekten av Apixaban Accord og øke sjansen for uønsket blødning:

- noen **medisiner mot soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol, osv.)
- noen **antivirale legemidler mot hiv/aids** (f.eks. ritonavir)
- andre **medisiner som brukes for å redusere blodlevring** (f.eks. enoksaparin, osv.)
- **antiinflammatoriske eller smertestillende legemidler** (f.eks. acetylsalisylsyre eller naproksen)
Spesielt dersom du er eldre enn 75 år og bruker acetylsalisylsyre, kan du ha økt blødningsrisiko.
- **medisiner mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)
- **antidepressive legemidler kalt selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer).**

Følgende legemidler vil redusere Apixaban Accord' evne til å bidra til forebygging av dannelsen av blodpropper:

- **medisiner som forebygger epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin, osv.)
- **Johannesurt** (naturlegemiddel som brukes mot mild depresjon)
- **medisiner mot tuberkulose eller andre infeksjoner** (f.eks. rifampicin).

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effektene av Apixaban Accord på graviditet og på det ufødte barnet er ukjent. Du bør ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid. **Kontakt legen din umiddelbart** dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet.

Det er ukjent om Apixaban Accord passerer over i morsmelken. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet når du ammer. De vil råde deg til enten å stoppe ammingen eller stoppe/ikke starte med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Apixaban Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Apixaban Accord inneholder laktose (en type sukker) og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse for noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Apixaban Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker

Dosering

Svelg tablettene med et glass vann. Apixaban Accord kan tas med eller uten mat. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

Dersom du har problemer med å svelge en hel tablett, snakk med legen din om andre måter å ta Apixaban Accord på.

Tabletten kan knuses og blandes med vann eller 5 % glukose i vann eller eplejuice eller eplemos like før du tar den.

Instruksjoner for knusing:

- Knus tablettene med en støter og morter eller med den runde siden av en skje på et fat.
- Overfør forsiktig alt pulveret til en passende beholder og bland deretter pulveret med litt vann, f. eks. 30 ml (2 spiseskjeer) eller en av de tre væskene nevnt ovenfor for å lage en blanding.
- Svelg blandingen.
- Skyll støteren og morteren (eller skjeen og fatet) du brukte for å knuse tablettene og skyll beholderen med litt vann eller en av de andre væskene (f. eks. 30 ml) og svelg skyllevæskene.

Hvis nødvendig, kan legen gi deg den knuste Apixaban Accord-tabletten blandet i 60 ml vann eller 5 % glukose i vann gjennom en slange via nesen til magen.

Ta Apixaban Accord som anbefalt for følgende:

For å forebygge dannelsen av en blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst en ytterligere risikofaktor.

Den anbefalte dosen er én tablett Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig.

Den anbefalte dosen er én tablett Apixaban Accord **2,5 mg** to ganger daglig dersom:

- du har **alvorlig redusert nyrefunksjon**
- **to eller flere av følgende faktorer gjelder deg:**
 - resultatene fra dine blodprøver viser dårlig nyrefunksjon (verdi på serumkreatinin er 133 mikromol/l eller høyere)
 - du er 80 år eller eldre
 - din vekt er 60 kg eller lavere.

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden. Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å behandle blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Den anbefalte dosen er **to tabletter** av Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig i de første 7 dagene, f.eks. to om morgenen og to om kvelden. Etter syv dager er den anbefalte dosen **én tablett** av Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

For å forebygge at blodpropper kommer tilbake etter fullført seks måneders behandling

Den anbefalte dosen er én tablett av Apixaban Accord **2,5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden. Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Bruk hos barn og ungdom

Til behandling av blodpropp og for å forebygge tilbakefall av blodpropp i venene eller i blodårene i lungene.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Prøv å ta eller gi dosen til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

Dosen av Apixaban Accord avhenger av kroppsvekten, og vil bli beregnet av legen. Den anbefalte dosen for barn og ungdom som veier minst 35 kg, er **to tabletter** av Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig i de første 7 dagene, f.eks. to om morgenen og to om kvelden. Etter syv dager er den anbefalte dosen **én tablett** av Apixaban Accord **5 mg** to ganger daglig, f.eks. to én morgenen og én om kvelden.

For foreldre eller omsorgspersoner: Observer barnet for å sikre at hele dosen blir tatt.

Det er viktig å overholde avtalte legebesøk fordi det kan være nødvendig å justere dosen etter hvert som vekten endres.

Legen din kan endre din antikoagulerende behandling på følgende måte:

- *Endre fra Apixaban Accord til antikoagulerende legemidler*

Slutt å ta Apixaban Accord. Start behandling med antikoagulerende legemidler (f.eks. heparin) på det tidspunktet du skulle ha tatt neste tablett.

- *Endre fra antikoagulerende legemidler til Apixaban Accord*

Slutt å ta antikoagulerende legemidler. Start behandling med Apixaban Accord på samme tid som du ville ha tatt den neste dosen av antikoagulerende legemiddel. Fortsett deretter som normalt.

- *Endre fra antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Apixaban Accord.*

Slutt å ta legemidlet som inneholder vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal starte å ta Apixaban Accord.

- *Endre fra Apixaban Accord til antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*

Dersom legen din forteller deg at du må starte å ta legemidlet samtidig med en vitamin K-antagonist skal du fortsette å ta Apixaban Accord i minst 2 dager etter den første dosen av legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal stoppe å ta Apixaban Accord.

Pasienter som gjennomgår konvertering

Dersom den unormale hjerterytmen din må gjenopprettes til normalt ved hjelp av en prosedyre som kalles konvertering, skal du ta dette legemidlet på de tidspunktene legen har fortalt deg, for å forebygge blodpropp i blodårene i hjernen og andre blodårer i kroppen.

Dersom du tar for mye av Apixaban Accord

Snakk med legen din umiddelbart dersom du har tatt mer Apixaban Accord enn den dosen som er forskrevet. Ta med deg pakningen selv om ikke du har flere tabletter igjen.

Dersom du tar mer Apixaban Accord enn det som er anbefalt, kan du ha økt risiko for blødninger. Hvis blødninger forekommer, kan det være nødvendig med kirurgi, blodoverføring eller andre behandlinger som kan reversere anti-faktor Xa-aktiviteten.

Dersom du har glemt å ta Apixaban Accord

- Dersom du glemmer å ta en morgendose, ta den så snart du husker og den kan tas sammen med kveldsdosen.
- En glemt kveldsdose kan bare tas i løpet av samme kveld. Ikke ta to doser neste morgen, men fortsett i stedet å følge doseringsplanen to ganger daglig som anbefalt neste dag.

Hvis du er usikker på hva du skal gjøre eller du har glemt å ta mer enn én dose, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du avbryter behandlingen med Apixaban Accord

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Risikoen for å utvikle blodpropp kan være høyere hvis du stopper behandlingen for tidlig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Den vanligste generelle bivirkning av dette legemidlet er blødning, som kan være potensielt livstruende og kreve umiddelbar medisinsk oppfølging.

Følgende bivirkninger er kjent dersom du tar Apixaban Accord for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst én ytterligere risikofaktor.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert
 - i øynene
 - i magen eller tarmen
 - fra endetarmen
 - blod i urinen
 - fra nesen
 - fra tannkjøttet
 - blåmerker og hevelser
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Kvalme
- Blodprøver kan vise:
 - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT).

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Blødninger:
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
 - inne i magen eller fra vagina
 - lyst/rødt blod i avføringen
 - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
 - fra en hemoroide
 - tester viser blod i avføring eller urin
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunksjon
 - økning i noen leverenzymer
 - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule
- Hudutslett
- Kløe
- Hårtap
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Blødninger
 - i lungene eller halsen
 - i rommet bak bukhulen
 - i en muskel.

Svært sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer)

- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.
- Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Følgende bivirkninger er kjente dersom du tar Apixaban Accord for å behandle eller forebygge tilbakekomst av blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - fra nesen
 - fra tannkjøttet
 - blod i urinen
 - blåmerker og hevelser
 - i magen, i tarmen, fra endetarmen
 - i munnen
 - fra vagina
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Kvalme
- Hudutslett
- Blodprøver kan vise:
 - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT) eller alaninaminotransferase (ALAT).

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blødninger:
 - i øynene
 - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
 - lyst/rødt blod i avføringen
 - tester viser blod i avføring eller urin
 - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet.

- fra en hemoroide
- i en muskel
- Kløe
- Hårtap
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunksjon
 - økning i noen leverenzymmer
 - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Blødninger:
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i lungene.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Blødninger:
 - inn i buken eller rommet bak bukholen.
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*);
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.
- Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom

Si fra til barnets lege umiddelbart hvis du observerer noen av disse symptomene;

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge og/eller svelg og pustevansker. Hyppigheten av disse bivirkningene er vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Generelt var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med Apixaban Accord av samme type som de som ble observert hos voksne, og var hovedsakelig milde til moderate i alvorlighetsgrad. Bivirkninger som ble observert oftere hos barn og ungdom var neseblødning og unormal vaginal blødning.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - fra vagina
 - Fra nesen

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Blødninger, inkludert:
 - Fra tannkjøttet
 - blod i urinen
 - blåmerker og hevelser
 - fra tarmen eller rektum
 - lyst/rødt blod i avføringen
 - blødning etter en operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
- Hårtap

- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Kvalme
- Hudutslett
- Kløe
- Lavt blodtrykk som kan få barnet til å føle seg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunksjon
 - økning av noen leverenzzymer
 - en økning i alaninaminotransferase (ALAT).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Blødninger:
 - inn i buken eller rommet bak bukhalen
 - i magen
 - i øynene
 - i munnen
 - fra en hemoroide
 - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
 - i hjernen eller ryggspylen
 - i lungene
 - i en muskel
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et målskivelignende utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (erythema multiforme)
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker
- Blodprøver kan vise:
 - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT);
 - tester viser blod i avføring eller urin.
- Blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Apixaban Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Apixaban Accord

- Virkestoff er apiksaban. Hver tablett inneholder 5 mg apiksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: **Laktose (se avsnitt 2)**, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, natriumllaurilsulfat, magnesiumstearat
 - Filmdrasjering: **Laktosemonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellose, titandioksid (E171), triacetin, rødt jernoksid (E172).

Hvordan Apixaban Accord ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, merket med “IU2” på den ene siden og ingenting på den andre siden.

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumsblistere er tilgjengelige i perforerte enhetsdose-blistere på 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmdrasjert tablett.

HDPE-flaske med barnesikkert/gjenget lokk i polypropylensom inneholder 60, 100, 168, 180, 200 og 1000 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pasientkort: Håndtering av informasjon

Inne i pakken med Apixaban Accord vil du finne et pasientkort sammen med pakningsvedlegget, eller legen din kan gi deg et lignende kort.

Dette pasientkortet inneholder informasjon som vil være til hjelp for deg og som kan varsle andre leger om at du bruker Apixaban Accord. **Ha med deg dette kortet til enhver tid.**

1. Ta kortet
2. Adskill den delen med språket ditt ved behov (dette er tilrettelagt med de perforerte kantene)
3. Fyll ut følgende del eller be legen din om å gjøre det:
 - Navn:
 - Fødselsdato:
 - Indikasjon:
 - Dose:mg to ganger daglig
 - Legens navn:
 - Legens telefonnummer:
4. Brett kortet sammen og ha det med deg til enhver tid.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009
Hellas

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>