

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2,5 mg filmovertrukket tablet indeholder 51,97 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Gul, rund, bikonveks og filmovertrukket tablet på ca. 6,00 mm i diameter, præget med "IU1" på den ene side og glat på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAf) med en eller flere risikofaktorer, såsom apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack (TIA) i anamnesen, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse \geq II).

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 vedr. hæmodynamisk ustabile LE-patienter).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Forebyggelse af VTE (VTEp): elektiv hofte- eller knæalloplastik

Den anbefalede dosis er 2,5 mg apixaban indtaget oralt 2 gange dagligt. Første dosis skal tages 12-24 timer efter indgrebet.

Lægen kan overveje de potentielle fordele ved tidligere antikoagulering for VTE-profylakse såvel som risikoen for post-operativ blødning, når administrationstidspunktet skal fastsættes inden for denne tidsramme.

Patienter der gennemgår hofteoperation

Den anbefalede behandlingsvarighed er 32-38 dage.

Patienter der gennemgår knæoperation

Den anbefalede behandlingsvarighed er 10-14 dage.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAf)

Den anbefalede dosis apixaban er 5 mg indtaget oralt to gange dagligt.

Dosisreduktion

Den anbefalede dosis apixaban er 2,5 mg indtaget oralt to gange dagligt hos patienter med NVAF og med mindst to af følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kropsvægt ≤ 60 kg eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen bør være langvarig.

Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)

Den anbefalede dosis af apixaban til behandling af akut DVT og behandling af LE er 10 mg oralt to gange dagligt de første 7 dage efterfulgt af 5 mg oralt to gange dagligt. Ifølge gældende kliniske retningslinjer bør kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nyligt operativt indgreb, traume, immobilisering).

Den anbefalede dosis af apixaban til forebyggelse af recidiverende DVT og LE er 2,5 mg oralt to gange dagligt. Hvis forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret, bør behandlingen med en dosis på 2,5 mg oralt to gange dagligt initieres efter afsluttet 6 måneders behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt eller med et andet antikoagulans, som anvist i tabel 1 (se også pkt. 5.1).

Tabel 1: Dosisanbefaling (VTEt)

	Doserings-skema	Maksimal daglig dosis
Behandling af DVT eller LE	10 mg to gange dagligt de første 7 dage	20 mg
	efterfulgt af 5 mg to gange dagligt	10 mg
Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders behandling af DVT eller LE	2,5 mg to gange dagligt	5 mg

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt efter omhyggelig afvejning af fordele ved behandling mod risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dosis

Hvis patienten glemmer en dosis af Apixaban Accord, skal patienten straks tage denne, og derefter fortsætte med at tage dosis to gange dagligt som før.

Skift til anden medicin

Skift fra parenterale antikoagulantia til Apixaban Accord (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis (se pkt. 4.5). Disse lægemidler bør ikke administreres samtidigt.

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

Når patienter skiftes fra behandling med vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban Accord, skal warfarin eller anden VKA-behandling seponeres og behandling med Apixaban Accord påbegyndes, når INR (international normaliseret ratio) er < 2 .

Skift fra Apixaban Accord til VKA-behandling

Når patienter skifter fra Apixaban Accord til VKA-behandling, skal administration af Apixaban Accord fortsættes i mindst 2 dage efter VKA-behandlingen er påbegyndt. Efter 2 dages samtidig behandling med Apixaban Accord og VKA skal INR indhentes inden den næste planlagte dosis af Apixaban Accord. Samtidig behandling med Apixaban Accord og VKA skal fortsættes, indtil INR er ≥ 2 .

Ældre

VTEp og VTEt - Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion er opfyldt (se Dosisreduktion i starten af pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion gælder følgende anbefalinger:

- til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt) er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2);
- til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) og alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg er dosisreduktion nødvendig, som beskrevet ovenfor. Ved manglende dosisreduktionskriterier (alder, kropsvægt) er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) gælder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

- til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt) skal apixaban anvendes med forsigtighed;
- til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF, skal patienten have den lave apixaban-dosis på 2,5 mg to gange dagligt.

Der foreligger ingen klinisk erfaring for patienter med kreatininclearance < 15 ml/min og for patienter, som er i dialyse, og derfor bør apixaban ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Apixaban Accord er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Apixaban Accord anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

Apixaban Accord kan anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B). Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzymen alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) > 2 gange øvre normalværdi eller total-bilirubin $\geq 1,5$ gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Apixaban Accord anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandling med Apixaban Accord indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

Legemsvægt

VTEp og VTEt – Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion er opfyldt (se Dosisreduktion i starten af pkt. 4.2).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Patienter, der får foretaget kateterablation (NVAF)

Patienterne kan fortsætte med at bruge apixaban, mens de får foretaget kateterablation (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Patienter, der gennemgår kardiovertering

Behandling med apixaban kan påbegyndes eller fortsættes hos patienter med NVAF, som kan få brug for kardiovertering.

For patienter, som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal udelukkelse af trombe i venstre atrium vha. billeddiagnostik (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller CT-scanning) før kardiovertering overvejes i overensstemmelse med de etablerede medicinske retningslinjer.

For patienter, der påbegynder behandling med apixaban, skal der gives 5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering for at sikre tilstrækkelig antikoagulation (se pkt. 5.1). Dosisregimet skal reduceres til en dosis på 2,5 mg apixaban to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser), hvis patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion (se *Dosisreduktion* og *Nedsat nyrefunktion* ovenfor).

Hvis der er behov for kardiovertering, før der kan indgives 5 doser apixaban, skal der indgives en støddosis på 10 mg efterfulgt af 5 mg to gange dagligt. Dosisregimet skal reduceres til en støddosis på 5 mg efterfulgt af 2,5 mg to gange dagligt, hvis patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion (se *Dosisreduktion* og *Nedsat nyrefunktion* ovenfor). Støddosis skal indgives mindst 2 timer før kardiovertering (se pkt. 5.1).

For alle patienter, der gennemgår kardiovertering, skal det bekræftes før kardiovertering, at patienten har taget apixaban som foreskrevet. Når der træffes beslutning om påbegyndelse og varighed af behandlingen, skal der tages højde for de fastsatte anbefalede retningslinjer for behandling med antikoagulantia hos patienter, der gennemgår kardiovertering.

Patienter med NVAF og akut koronarsyndrom (AKS) og/eller perkutan koronar intervention (PCI)

Der er begrænset erfaring med behandling med apixaban ved den anbefalede dosis for NVAF-patienter, når det anvendes i kombination med thrombocythæmmende midler til patienter med AKS og/eller til patienter, der har fået foretaget PCI, efter at hæmostase er opnået (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

Apixaban Accord' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Apixaban Accord skal synkes med vand, med eller uden føde.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Apixaban Accord-tabletter knuses og røres ud i vand, 5% glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages umiddelbart efter (se pkt. 5.2). Alternativt kan Apixaban Accord-tabletterne knuses og røres ud i 60 ml vand eller 5% glucose i vand og straks administreres via en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Apixaban Accord-tabletter er stabile i vand, 5% glucose i vand, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv klinisk signifikant blødning.
- Leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Læsioner eller tilstande, hvor det anses som en signifikant risikofaktor for major blødning. Dette kan indbefatte aktiv eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylig hjerne- eller rygskaade, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, nylig

- intrakraniell blødning, kendte eller mistænkte esofagale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekulære hepariner (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etc.) undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2), eller når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia skal patienter, der tager apixaban, kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning. Det anbefales, at apixaban anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning. Hvis der forekommer alvorlig blødning, skal apixaban seponeres (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selvom behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig overvågning af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i exceptionelle situationer, hvor viden om apixaban-eksponering kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (se pkt. 5.1).

Et middel til at reversere anti-faktor Xa-aktiviteten af apixaban er tilgængeligt.

Interaktion med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen

På grund af forhøjet blødningsrisiko er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af apixaban og trombocythæmmende midler øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder acetylsalicylsyre.

Efter kirurgi frarådes anvendelse af trombocyttaggregationshæmmere sammen med apixaban (se pkt. 4.5).

Hos patienter med atrieflimren og tilstande, der berettiger enkelt- eller dobbelt trombocythæmmerbehandling, bør der foretages omhyggelig vurdering af de potentielle fordele og risici, inden denne type behandling kombineres med apixaban.

I et klinisk studie med patienter med atrieflimren forhøjede samtidig brug af acetylsalicylsyre (ASA) risikoen for major blødning ved apixaban fra 1,8% pr. år til 3,4% pr. år og forhøjede blødningsrisikoen ved warfarin fra 2,7% pr. år til 4,6% pr. år. I dette kliniske studie var brugen af samtidig behandling med to trombocythæmmere begrænset (2,1%) (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie blev der inkluderet patienter med atrieflimren med AKS, og/eller som havde fået foretaget PCI, og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hæmmer, med eller uden ASA, og oral antikoagulant (enten apixaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig brug af ASA øgede risikoen for ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) alvorlig blødning eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major) blødning hos forsøgspersoner behandlet med apixaban fra 16,4% pr. år til 33,1% pr. år (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie med høj risiko patienter med post akut koronarsyndrom uden atrieflimren, karakteriseret ved flere hjertelaterede eller ikke hjertelaterede komorbiditeter, som fik ASA eller en kombination af ASA og clopidogrel, blev der rapporteret om signifikant stigning i risikoen for

ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) major blødning ved apixaban (5,13% pr. år) sammenlignet med placebo (2,04% pr. år).

Brug af trombolytika til behandling af akut iskæmisk apopleksi

Der er meget begrænset erfaring med brug af trombolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk apopleksi hos patienter, der får apixaban.

Patienter med hjerteklappoteser

Apixabans sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med mekaniske hjerteklapper, med eller uden atrieflimren. Apixaban frarådes derfor i disse tilfælde.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder apixaban, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

Kirurgi og invasive indgreb

Apixaban skal seponeres mindst 48 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb med moderat eller høj blødningsrisiko. Dette inkluderer alle indgreb hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor risiko for blødning er uacceptabel.

Apixaban skal seponeres mindst 24 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb med en lav risiko for blødning. Dette inkluderer indgreb hvor blødninger, hvis de skulle forekomme, vil være minimale, have en ikke-kritisk placering eller være lette at behandle.

Hvis kirurgi eller invasive indgreb ikke kan udsættes, skal der udvises passende forsigtighed, idet den øgede blødningsrisiko tages i betragtning. Blødningsrisikoen bør afvejes imod vigtigheden af indgrebet.

Behandling med apixaban bør genoptages så hurtigt som muligt efter det invasive indgreb eller kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det og adækvat hæmostase er opnået (se pkt. 4.2 vedr. kardiovertering).

For patienter, der får foretaget kateterablation for atrieflimren, er det ikke nødvendigt at seponere behandlingen med apixaban (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Midlertidig seponering

Ved seponering af antikoagulantia, herunder apixaban, i forbindelse med aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive indgreb har patienten øget risiko for trombose. Ændringer i behandlingen bør undgås, og hvis antikoagulering med apixaban skal seponeres midlertidigt uanset årsag, bør behandlingen genstartes så hurtigt som muligt.

Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur

Ved neuraksial anæstesi (spinal-/epiduralanæstesi) eller spinal-/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Et epiduralt eller intratekalt kateter skal fjernes mindst 5 timer inden den første dosis apixaban gives. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for tegn eller symptomer på neurologiske udfald (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der observeres neurologiske udfald, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og behandling skal iværksættes. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de potentielle fordele mod risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboseprofylakse.

Der er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af apixaban og indlagt intratekalt eller epiduralt kateter. I tilfælde af behov for dette og baseret på PK-data for apixaban, bør der være et interval på mindst 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstid) fra den sidste apixaban-dosis til kateteret bliver fjernet, og mindst en dosis bør udelades, før kateteret bliver fjernet. Den næste apixaban-dosis kan gives mindst 5 timer efter kateteret er blevet fjernet. Som med alle nye antikoagulantia er erfaring med neuraksial blokade begrænset, og apixaban bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved brug af neuraksial blokade.

Hæmodynamisk ustabile LE-patienter og patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi
Apixaban bør ikke anvendes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med lungeemboli som er hæmodynamisk ustabile, eller som måske får behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da apixabans sikkerhed og virkning ikke er undersøgt i disse kliniske situationer.

Patienter med aktiv cancer

Patienter med aktiv cancer kan have høj risiko for både venøs tromboembolisme og blødningshændelser. Når apixaban overvejes til DVT- eller PE-behandling hos kræftpatienter, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordelene mod risiciene (se også pkt. 4.3).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Begrænsede kliniske data indikerer, at apixabans plasmakoncentration er forhøjet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), hvilket kan medføre øget blødningsrisiko. Til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTE) skal apixaban anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF skal patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og patienter med serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg have den lave apixabandosis på 2,5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen klinisk erfaring for patienter med kreatininclearance < 15 ml/min og for patienter, som er i dialyse, og derfor bør apixaban ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ældre patienter

Stigende alder kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Ligeledes bør samtidig administration af apixaban og ASA til ældre patienter foretages med forsigtighed på grund af potentielt øget risiko for blødning.

Legemsvægt

Lav legemsvægt (< 60 kg) kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Apixaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)

Apixaban Accord kan anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT/ASAT > 2 gange øvre normalværdi) eller total-bilirubin $\geq 1,5$ gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør apixaban anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 5.2). Før behandling med apixaban indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

Interaktion med hæmmere af både CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp)

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med potente CYP3A4- og P-gp-hæmmere, herunder azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse lægemidler kan øge eksponering til apixaban (se pkt. 4.5) med en faktor 2 eller mere, ved tilstedeværelsen af andre faktorer, der også øger eksponeringen til apixaban (f.eks. alvorligt nedsat nyrefunktion).

Interaktion med både CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig brug af apixaban med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan føre til ca. 50 % reduktion i eksponering til apixaban. I et klinisk studie hos patienter med atrieflimren, blev virkningen reduceret og der blev observeret en højere blødningsrisiko, når apixaban blev administreret sammen med både stærke CYP3A4- og P-gp-induktorer sammenlignet med, når det blev administreret alene.

Hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp, gælder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

A. - til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik, til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE: apixaban bør anvendes med forsigtighed;

B. - til behandling af DVT og behandling af LE: apixaban bør ikke anvendes, da virkningen kan være kompromitteret.

Hoftefraktur-kirurgi

Virkning og sikkerhed af apixaban er ikke undersøgt i kliniske studier hos patienter, som har fået foretaget kirurgisk indgreb på grund af hoftefraktur. Derfor anbefales det ikke til disse patienter.

Laboratorieparametre

Koagulationstest [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet af apixabans virkningsmekanisme. Ændringer i koagulationparametrene ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet (se pkt. 5.1).

Information om hjælpestoffer

Apixaban Accord indeholder lactose. Apixaban Accord bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose-malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af apixaban og ketoconazol (400 mg 1 gang dagligt), som er en kraftig hæmmer af både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling af det gennemsnitlige AUC for apixaban og en stigning på 1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for apixaban.

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp såsom azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der ikke anses for at være stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (f.eks. amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, quinidin, verapamil) forventes i mindre grad at øge plasmakoncentrationen af apixaban. Dosisjustering for apixaban er ikke nødvendig ved samtidig behandling med stoffer, der ikke er potente hæmmere af både CYP3A4 og P-gp. Diltiazem (360 mg 1 gang dagligt), som betragtes som en moderat hæmmer af CYP3A4 og en svag hæmmer af

P-gp, medførte f.eks. en stigning i middel-AUC for apixaban med en faktor 1,4 og C_{max} med en faktor 1,3. Naproxen (500 mg, enkeltdosis) hæmmer af P-gp, men ikke af CYP3A4, øgede henholdsvis det gennemsnitlige AUC og C_{max} med en faktor 1,5 og 1,6. Clarithromycin (500 mg to gange dagligt), som er en hæmmer af P-gp og en stærk hæmmer af CYP3A4, førte til en henholdsvis 1,6-fold og 1,3-fold stigning i middel apixaban AUC og C_{max} .

CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig indtagelse af apixaban og rifampicin (en kraftig CYP3A4 og P-gp-induktor), medførte et fald i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban på henholdsvis ca. 54 % og 42 %. Samtidig brug af apixaban og andre kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan også medføre et fald i apixabans plasmakoncentrationer. Justering af apixaban-dosis er ikke nødvendig ved samtidig behandling med disse lægemidler, men hos patienter der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp bør apixaban anvendes med forsigtighed til forebyggelse af VTE ved elektiv hofter- eller knæalloplastik, til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAf og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE.

Apixaban anbefales ikke til behandling af DVT og LE hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp, da virkningen kan være kompromitteret (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, trombocyt aggregationshæmmere, SSRI'er/SNRI'er og NSAID'er

På grund af øget blødningsrisiko er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindiceret, undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulationsbehandling, når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Efter samtidig indgivelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og apixaban (enkeltdosis på 5 mg) blev der observeret additiv virkning på anti-faktor Xa-aktiviteten.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af apixaban og 325 mg ASA 1 gang dagligt.

Ved samtidig behandling med apixaban og clopidogrel (75 mg 1 gang dagligt), kombinationen af clopidogrel 75 mg og ASA 162 mg 1 gang dagligt eller med prasugrel (60 mg efterfulgt af 10 mg en gang dagligt), blev der i et fase I studie ikke set relevant forlængelse af standardiseret blødningstid eller yderligere hæmning af trombocyt aggregation sammenlignet med administration af thrombocythæmmere uden apixaban. Stigninger i koagulationstests (PT, INR og aPTT) svarede til apixabans effekt alene.

Naproxen (500 mg), en hæmmer af P-gp, medførte en øgning af det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban på henholdsvis 1,5 gange og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i koagulationstests blev set for apixaban. Naproxens virkning på arachidonsyre-induceret trombocyt aggregation var ikke ændret, og der var ingen klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af apixaban og naproxen.

Til trods for disse fund kan nogle individer have et mere udtalt farmakodynamisk respons, når thrombocythæmmere gives samtidig med apixaban. Apixaban bør anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med SSRI'er/SNRI'er, NSAID, ASA og/eller P2Y₁₂-hæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Der er begrænset erfaring med samtidig administration med andre trombocyt aggregationshæmmere (såsom GPIIb/IIIa-receptor antagonist, dipyridamol, dextran eller sulfinpyrazon) eller trombolytika. Da disse midler øger risikoen for blødning, bør disse lægemidler ikke administreres samtidig med apixaban (se pkt. 4.4).

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når apixaban blev givet samtidigt med atenolol eller famotidin. Samtidig behandling med apixaban 10 mg og atenolol 100 mg viste ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for apixaban. Efter samtidig administration af de to lægemidler var det gennemsnitlige AUC og C_{\max} for apixaban 15 % og 18 % lavere end, når det blev administreret alene. Administration af apixaban 10 mg og famotidin 40 mg havde ingen effekt på AUC og C_{\max} for apixaban.

Apixabans virkning på andre lægemidler

In vitro apixaban forsøg viste ingen hæmmende effekt på aktiviteten af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu\text{M}$) og svag hæmmende effekt på aktiviteten af CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu\text{M}$) ved koncentrationer, der er signifikant højere end maksimal plasmakoncentration observeret hos patienter. Apixaban inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en koncentration på op til $20 \mu\text{M}$. Derfor forventes apixaban ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt indgivende lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. Apixaban er ikke en signifikant hæmmer af P-gp.

I nedenstående forsøg med raske forsøgspersoner sås ingen betydelig ændring i farmakokinetikken af digoxin, naproxen eller atenolol.

Digoxin

Samtidig indgivelse af apixaban (20 mg 1 gang dagligt) og digoxin (0,25 mg 1 gang dagligt), et P-gp substrat, påvirkede ikke digoxins AUC eller C_{\max} . Derfor hæmmer apixaban ikke P-gp-medieret substrattransport.

Naproxen

Samtidig indgivelse af en enkelt dosis apixaban (10 mg) og naproxen (500 mg), som er et almindelig anvendt NSAID, påvirkede ikke naproxens AUC eller C_{\max} .

Atenolol

Samtidig indgivelse af en enkeltdosis apixaban (10 mg) og atenolol (100 mg), som er en almindelig beta-blokker, påvirkede ikke atenolols farmakokinetik.

Aktivt kul

Administration af aktivt kul nedsætter apixaban-eksponering (se pkt. 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om brugen af apixaban hos gravide kvinder. Dyreforsøg har hverken vist direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør apixaban undgås under graviditeten.

Amning

Det vides ikke om apixaban eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Tilgængelige data fra dyreforsøg har vist, at apixaban udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes.

Der bør træffes beslutning hvorvidt amning skal ophøre eller at ophøre/fravælge apixaban-behandling, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Forsøg på dyr der blev doseret med apixaban viste ingen effekt på fertiliteten. (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Apixaban Accord påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved apixaban er undersøgt i 7 kliniske fase-III-studier med flere end 21.000 patienter: flere end 5.000 patienter i VTEp-studierne, flere end 11.000 patienter i NVAF-studierne og flere end 4.000 patienter i VTE-behandlingsstudierne (VTEt) med en gennemsnitlig total eksponering på henholdsvis 20 dage, 1,7 år og 221 dage (se pkt. 5.1).

Almindelige bivirkninger var blødning, blodudtrædning, epistaxis og hæmatom (se tabel 2 for bivirkningsprofil og hyppighed efter indikation).

I de samlede VTEp-studier oplevede 11% af patienterne behandlet med apixaban 2,5 mg 2 gange dagligt bivirkninger. Den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban var 10% i apixaban- *versus* enoxaparin-studierne.

I NVAF-studierne var den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban 24,3% i apixaban *versus* warfarin studiet og 9,6% i apixaban- *versus* acetylsalicylsyre-studiet. I apixaban *versus* warfarin-studiet var incidensen af ISTH major gastrointestinal blødning (inklusive øvre gastrointestinal, nedre gastrointestinal og rektal blødning) 0,76%/år med apixaban. Incidensen af ISTH major intraokulær blødning var 0,18%/år med apixaban.

I VTEt-studierne var den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban 15,6% i apixaban- *versus* enoxaparin/warfarin-studiet og 13,3% i apixaban- *versus* placebostudiet (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabel

Tabel 2 viser bivirkningerne anført under systemorganklasse og hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) for henholdsvis VTEp, NVAF og VTEt.

Tabel 2: Bivirkningstabel

Systemorganklasse	Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som har gennemgået elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp)	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)
<i>Blod og lymfesystem</i>			
Anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<i>Immunsystemet</i>			
Overfølsomhed, allergisk ødem og anafylaksi	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig*
Angioødem	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
<i>Nervesystemet</i>			
Hjerneblødning [†]	Ikke kendt	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Øjne</i>			
Blødning i øjet (herunder	Sjælden	Almindelig	Ikke almindelig

Systemorganklasse	Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som har gennemgået elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp)	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTET)
konjunktival blødning)			
<i>Vaskulære sygdomme</i>			
Blødning, hæmatom	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypotension (herunder hypotension i forbindelse med indgrebet)	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Intra-abdominal blødning	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>			
Epistaxis	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hæmoptyse	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning fra respirationsveje	Ikke kendt	Sjælden	Sjælden
<i>Mave-tarmkanalen</i>			
Kvalme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning i munden	Ikke kendt	Ikke almindelig	Almindelig
Hæmatokeksi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning, gingival blødning	Sjælden	Almindelig	Almindelig
Retroperitoneal blødning	Ikke kendt	Sjælden	Ikke kendt
<i>Lever og galdeveje</i>			
Abnorme leverfunktionsprøver, forhøjet aspartataminotransferase, stigning i basisk fosfatase, forhøjet bilirubin i blodet	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>			
Hududslæt	Ikke kendt	Ikke almindelig	Almindelig
Alopeci	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Erthythema multiforme	Ikke kendt	Meget sjælden	Ikke kendt
Kutan vaskulitis	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			
Muskelblødning	Sjælden	Sjælden	Ikke almindelig
<i>Nyrer og urinveje</i>			
Hæmaturi	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
<i>Det reproduktive system og mammae</i>			
Abnorm vaginal blødning, urogenital blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>			
Blødning fra administrationsstedet	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<i>Undersøgelser</i>			
Okkult positiv blodprøve	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>			

Systemorganklasse	Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som har gennemgået elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp)	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)
Blodudtrædning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Blødning efter operationen (herunder hæmatom efter operationen, blødning i operationssår, hæmatom efter karpunktur og blødning omkring kateter), sårsekretion, blødning fra operationsstedet (herunder hæmatom ved operationsstedet), operativ blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Traumatisk blødning	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig

* Der forekom ingen tilfælde af generaliseret pruritus i CV185057 (langsiget forebyggelse af VTE)

† Udtrykket "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle eller intraspinal blødninger (dvs. hæmoragisk apopleksi eller putaminel-, cerebellar-, intraventrikulær- eller subdural blødning).

Brugen af apixaban kan være forbundet med øget risiko for okkult eller synlig blødning fra væv eller organer, hvilket kan forårsage posthæmoragisk anæmi. Tegn, symptomer og sværhedsgrad vil variere alt efter stedet og graden eller omfanget af blødningen (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering af apixaban kan resultere i højere risiko for blødning. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen stoppes og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase, transfusion med frisk frosset plasma eller administration af en antidot mod faktor Xa-hæmmere, bør overvejes.

I kontrollerede kliniske studier med oralt indgivet apixaban til raske personer i doser op til 50 mg dagligt i 3-7 dage (25 mg 2 gange dagligt i 7 dage eller 50 mg 1 gang dagligt i 3 dage) blev der ikke set klinisk relevante bivirkninger.

Hos raske forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af en 20 mg apixaban-dosis gennemsnitlig apixaban AUC med henholdsvis 50% og 27% og påvirkede ikke C_{max} . Apixabans gennemsnitlige halveringstid mindskedes fra henholdsvis 13,4 timer, når apixaban blev administreret alene, til 5,3 timer og 4,9 timer, når aktivt kul blev administreret 2 og 6 timer efter apixaban. Derfor kan administration af aktivt kul være hensigtsmæssig til behandling af overdosering med apixaban eller efter utilsigtet indtagelse.

For situationer, hvor reversering af antikoagulering er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere tilgængelig (se pkt. 4.4). Indgivelse af protrombin-kompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes. Ophævelse af apixabans farmakodynamiske effekt, påvist ved ændringer i analysen for trombindannelse, var evident i slutningen af infusionen og nåede baseline-værdier inden for 4 timer efter påbegyndelse af

4 faktor PCC-infusion over 30 minutter hos raske forsøgspersoner. Der er dog ingen klinisk erfaring med brug af 4 faktor PCC-præparater til at stoppe blødning hos personer, som har fået apixaban. Der er aktuelt ingen erfaring med brugen af rekombinant faktor VIIa til personer i behandling med apixaban. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af responset på behandlingen af blødningen.

Hvor det er muligt, bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af major blødninger.

Hæmodialyse reducerede apixabans AUC med 14% hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD), når 5 mg apixaban som enkeltdosis blev administreret oralt. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hæmmere, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apixaban er en potent, oral, reversibel, direkte og yderst selektiv faktor Xa-hæmmer. Antitrombin III er ikke nødvendig for antitrombotisk aktivitet. Apixaban hæmmer frit og fibrinbundet faktor Xa samt protrombinaseaktivitet. Apixaban har ingen direkte effekt på trombocyttaggregationen, men hæmmer indirekte trombocyttaggregationen induceret af trombin. Ved at hæmme faktor Xa forhindrer apixaban dannelsen af trombin og udviklingen af tromber. Prækliniske forsøg med apixaban i dyremodeller har vist en antitrombotisk effekt som led i forebyggelsen af arteriel- og venøs trombose ved doser der bevarede hæmostase.

Farmakodynamiske virkninger

De farmakodynamiske virkninger af apixaban afspejler virkningsmekanismen (FXa-hæmning). Som et resultat af FXa-hæmningen forlænger apixaban koagulationstiden (protrombintiden (PT), INR og den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT)). Ændringer i koagulationstests ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til vurdering af apixabans farmakodynamiske effekt. I analysen for trombindannelse reducerede apixaban endogent trombinpotentiale, som er en målestok for trombindannelse i humant plasma.

Apixaban udviser også anti-faktor Xa-aktivitet, afspejlet ved reduktion i faktor Xa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti faktor Xa-prøvesæt; resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige prøvesæt. Der foreligger kun data fra kliniske forsøg for Rotachrom[®] Heparin kromogen analysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en tæt direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af apixaban, som når de maksimale værdier på tidspunktet for apixabans maksimale plasmakoncentrationer. Sammenhængen mellem apixabans plasmakoncentration og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmelsesvis lineær over et bredt dosisinterval for apixaban.

Tabel 3 viser den forventede eksponering ved steady state og anti-faktor Xa-aktivitet for hver indikation. Hos patienter, der tager apixaban til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik viser resultaterne et udsving på mindre end 1,6 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter med non-valvulær atrieflimren, der tager apixaban til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,7 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter, der tager apixaban til behandling af DVT og LE eller forebyggelse af reciderende DVT og LE, viser resultaterne et udsving på mindre end 2,2 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration.

Tabel 3: Forventet eksponering ved steady state og anti-faktor Xa-aktivitet				
	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet max (IE/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet min (IE/ml)
	Median [5., 95. percentil]			
<i>Forebyggelse af VTE: elektiv hofte- eller knæalloplastik</i>				
2,5 mg to gange dagligt	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: NVAF</i>				
2,5 mg to gange dagligt*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg to gange dagligt	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)</i>				
2,5 mg to gange dagligt	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg to gange dagligt	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg to gange dagligt	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*Dosisjusteret population baseret på 2 af 3 dosisreduktionskriterier i ARISTOTLE-studiet.

Selv om behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig kontrol af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i særlige situationer, hvor kendskabet til eksponeringen til apixaban kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af VTE (VTEp): elektiv hofte- eller knæalloplastik

Det kliniske program for apixaban blev udformet til at påvise apixabans virkning og sikkerhed i forebyggelsen af VTE i et bredt udvalg af voksne patienter, som fik elektiv hofte- og knæalloplastik. I alt 8.464 patienter blev randomiseret til 2 pivotale, dobbeltblindede, multinationale forsøg, hvor apixaban 2,5 mg indgivet oralt 2 gange dagligt (4.236 patienter) blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg 1 gang dagligt (4.228 patienter). Af det samlede antal patienter var 1.262 patienter (618 i apixaban-gruppen) i alderen 75 år eller ældre, 1.004 patienter (499 i apixaban-gruppen) havde lav legemsvægt (≤ 60 kg), 1.495 patienter (743 i apixaban-gruppen) havde BMI ≥ 33 kg/m², og 415 patienter (203 i apixaban-gruppen) havde moderat nedsat nyrefunktion.

ADVANCE-3-forsøget omfattede 5.407 patienter, som fik elektiv hoftealloplastik, og ADVANCE-2-forsøget omfattede 3.057 patienter, som fik elektiv knæalloplastik. Patienterne fik enten apixaban 2,5 mg apixaban indgivet oralt 2 gange dagligt eller enoxaparin 40 mg indgivet subkutant 1 gang dagligt. Første dosis apixaban blev givet 12-24 timer efter operationen, hvorimod enoxaparin blev givet 9-15 timer før operationen. Både apixaban og enoxaparin blev givet i 32-38 dage i ADVANCE-3-forsøget og i 10-14 dage i ADVANCE-2-forsøget.

Baseret på patientjournaler for den undersøgte population i ADVANCE-3 og ADVANCE-2 (8.464 patienter) havde 46 % hypertension, 10 % hyperlipidæmi, 9 % diabetes og 8 % iskæmisk hjertesygdom.

Sammenlignet med enoxaparin viste apixaban statistisk superior reduktion i det primære endepunkt (kombination af alle VTE/alle dødsårsager), og i det alvorlige VTE-endepunkt (kombination af proksimal DVT, ikke-dødelig PE og VTE-relateret død), ved både elektiv hofte- eller knæalloplastik (se tabel 4).

Tabel 4: Effektparametre i pivotale fase III-forsøg

Forsøg	ADVANCE-3 (hofte)			ADVANCE-2 (knæ)		
	Apixaban 2.5 mg oralt to gange dagligt 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc en gang dagligt 35 ± 3 d	p-værdi	Apixaban 2.5 mg oralt to gange dagligt 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc en gang dagligt 12 ± 2 d	p-værdi
Total VTE/alle dødsårsager						
Antal tilfælde/patienter Forekomst	27/1.949 1,39 %	74/1.917 3,86 %	< 0,000 1	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Relativ risiko 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Alvorlig VTE						
Antal tilfælde/patienter Forekomst	10/2.199 0,45 %	25/2.195 1,14 %	0,0107	13/1.195 1,09 %	26/1.199 2,17 %	0,0373
Relativ risiko 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Sikkerhedsendepunkter for alvorlig blødning (kombination af alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNM) og alle blødninger) viste samme hyppighed for patienter behandlet med apixaban 2,5 mg som for patienter behandlet med enoxaparin 40 mg (se tabel 5). Alle blødningskriterierne inkluderede blødning i operationssåret.

Tabel 5: Blødningsforekomst i pivotale fase III-forsøg*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg oralt to gange dagligt 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc en gang dagligt 35 ± 3 d	Apixaban 2.5 mg oralt to gange dagligt 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc en gang dagligt 12 ± 2 d
Alle behandlede	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Behandlingsperiode¹				
Alvorlige	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Dødelige	0	0	0	0
Alvorlige + 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 %)
Behandlingsperiode efter operation²				
Alvorlige	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Dødelige	0	0	0	0
Alvorlige + 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 blødningskriterierne inkluderer blødning i operationssåret

¹ Omfatter hændelser efter første dosis af enoxaparin (før operation)

² Omfatter hændelser efter første dosis af apixaban (efter operation)

Den samlede forekomst af bivirkninger som blødning, anæmi og transaminase-abnormiteter (f.eks. ALAT-niveauer) var numerisk lavere hos patienter, der fik apixaban sammenlignet med enoxaparin i fase II- og fase III-forsøgene med elektiv hofte- eller knæalloplastik.

I knæalloplastik studiet blev der i løbet af den tilsigtede behandlingsperiode observeret 4 tilfælde af lungeembolier (LE) i apixabangruppen og ingen tilfælde i enoxaparingruppen. Man kender ikke årsagen til det højere antal tilfælde af PE.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF)

I alt 23.799 patienter blev randomiseret i det kliniske program (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) herunder 11.927 randomiseret til apixaban. Programmet var tilrettelagt med henblik på at påvise apixabans sikkerhed og effekt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) og en eller flere risikofaktorer såsom:

- tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack (TIA)
- alder ≥ 75 år
- hypertension
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse \geq II)

ARISTOTLE-studiet

I ARISTOTLE-studiet blev i alt 18.201 patienter randomiseret til dobbeltblind behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt til udvalgte patienter [4,7%], se pkt. 4.2) eller warfarin (ønsket INR-område 2,0-3,0), patienterne fik det aktive stof i studiet i gennemsnitlig 20 måneder. Gennemsnitsalderen var 69,1 år, gennemsnitlig CHADS₂-score var 2,1, og 18,9% af patienterne havde haft forudgående apopleksi eller TIA.

I studiet var apixaban statistisk signifikant overlegen på det primære endepunkt for forebyggelse af apopleksi (hæmoragisk eller iskæmisk) og systemisk emboli (se Tabel 6) sammenlignet med warfarin.

Tabel 6: Effekteresultater hos patienter med atrieflimren i ARISTOTLE-studiet

	Apixaban N=9.120 n (%/år)	Warfarin N=9.081 n (%/år)	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
Apopleksi eller systemisk emboli	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Apopleksi				
Iskæmisk eller uspecificeret	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hæmoragisk	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systemisk emboli	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Hos patienter randomiseret til warfarin var gennemsnitstid i terapeutisk interval (TTI) (INR 2-3) 66%.

Apixaban gav reduktion af apopleksi og systemisk emboli sammenlignet med warfarin på tværs af de forskellige niveauer af center TTI; for centre i den højeste kvartil af TTI var hazard ratio for apixaban versus warfarin 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Sekundære nøgleendepunkter for major blødning og død uanset årsag blev testet i en præspecificeret hierarkisk teststrategi for at kontrollere for den generelle type 1-fejl i forsøget. Der blev opnået statistisk signifikant overlegenhed på de sekundære endepunkter for både major blødning og død uanset årsag (se Tabel 7). Med forbedret monitorering af INR mindskes de observerede fordele ved apixaban i forhold til warfarin på død uanset årsag.

Tabel 7: Sekundære endepunkter hos patienter med atrieflimren i ARISTOTLE-studiet

	Apixaban N = 9.088 n (%/år)	Warfarin N = 9.052 n (%/år)	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
Blødningsresultater				
Major*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Dødelig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniel	52 (0,33)	122 (0,80)		
Major + 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				
Mortalitet uanset årsag	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Myokardieinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Major blødning defineret iht. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterier.

Den samlede frekvens af afbrudt behandling på grund af bivirkninger relateret til behandlingen var 1,8% for apixaban og 2,6% for warfarin i ARISTOTLE-studiet.

Effekten på præspecificerede undergrupper, inklusiv CHADS₂ score, alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA og diabetes, var sammenlignelig med resultaterne for den samlede population, der deltog i forsøget.

Incidensen af ISTH større gastrointestinal blødning (inklusiv øvre gastrointestinal, nedre gastrointestinal og rektal blødning) var 0,76%/år med apixaban og 0,86%/år med warfarin.

Resultaterne for major blødning i de præspecificerede undergrupper herunder CHADS₂ score, alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA og diabetes var sammenlignelig med resultatet for den samlede population i dette forsøg.

AVERROES-studiet

I AVERROES studiet blev i alt 5.598 patienter, som af investigatorene blev bedømt som uegnede til VKA, randomiseret til behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt hos udvalgte patienter [6,4%], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA blev givet som én daglig dosis på 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) eller 324 mg (6,6%) efter investigatorernes skøn. Patienter fik det aktive stof i studiet i gennemsnitlig 14 måneder. Gennemsnitsalderen var 69,9 år, gennemsnitlig CHADS₂-score var 2,0, og 13,6% af patienterne havde tidligere haft apopleksi eller TIA.

De mest almindelige årsager til uegnethed til VKA-behandling i AVERROES studiet omfattede: ude af stand til/vil sandsynligvis ikke kunne opnå INR'er med nødvendige intervaller (42,6%), patient afslog behandling med VKA (37,4%), CHADS₂ score = 1 og lægen frarådede VKA (21,3%), patient vil muligvis ikke være i stand til at følge patientvejledningen for VKA-lægemidler (15,0%) og problemer/forventede problemer med at komme i kontakt med patienten i tilfælde af akut dosisændring (11,7%).

AVERROES blev afbrudt tidligt i forløbet efter anbefaling af den uafhængige datamonitoreringskomite (the Independent Data Monitoring Committee) på grund af klar evidens for reduktion af apopleksi og systemisk emboli med en acceptabel sikkerhedsprofil.

Den samlede frekvens af afbrudt behandling på grund af bivirkninger relateret til behandlingen var 1,5% for apixaban og 1,3% for ASA i AVERROES studiet.

I studiet viste apixaban statistisk signifikant overlegenhed på det primære endepunkt for forebyggelse af apopleksi (hæmoragisk, iskæmisk eller uspecificeret) og systemisk emboli (se Tabel 8) sammenlignet med ASA.

Tabel 8: Vigtigste effektparametre hos patienter med atrieflimren i AVERROES studiet

	Apixaban N = 2.807 n (%/år)	ASA N = 2.791 n (%/år)	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
Apopleksi eller systemisk emboli*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Apopleksi				
Iskæmisk eller uspecificeret	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hæmoragisk	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systemisk emboli	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Apopleksi, systemisk emboli, MI eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Myokardieinfarkt	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 uanset årsag†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Vurderet ved sekventiel teststrategi udviklet for at kontrollere for den generelle type I-fejl i studiet.

† Sekundært endepunkt.

Der var ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af major blødning mellem apixaban og ASA (se Tabel 9).

Tabel 9: Blødningshændelser hos patienter med atrieflimren i AVERROES-studiet

	Apixaban N = 2.798 n(%/år)	ASA N = 2.780 n (%/år)	Hazard ratio (95%CI)	p-værdi
Major*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Dødelig, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniel, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Major + 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

*Major blødning defineret iht. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterier.

†Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

NVAF-patienter med AKS og/eller som har fået foretaget PCI

I AUGUSTUS, et åbent, randomiseret, kontrolleret forsøg med et 2 x 2 faktorielt design, blev der inkluderet 4.614 patienter med NVAF, som havde AKS (43%) og/eller fik foretaget PCI (56%). Alle patienter fik baggrundsbehandling med en P2Y12-hæmmer (clopidogrel: 90,3%) ordineret i henhold til lokal standardbehandling.

Patienterne blev randomiseret op til 14 dage efter AKS og/eller PCI til enten apixaban 5 mg to gange dagligt (2,5 mg to gange dagligt, hvis to eller flere af kriterierne for dosisreduktion var opfyldt; 4,2% fik lavere dosis) eller VKA og til enten ASA (81 mg en gang dagligt) eller placebo.

Gennemsnitsalderen var 69,9 år, 94% af de randomiserede patienter havde en CHA2DS2-VASc-score > 2, og 47% havde en HAS-BLED-score > 3. For patienter randomiseret til VKA var andelen af tid i terapeutisk interval (TTI) (INR 2-3) 56%, med 32% af tiden under TTI og 12% over TTI.

Det primære formål med AUGUSTUS var at vurdere sikkerheden, med det primære endepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning. I sammenligningen mellem apixaban og VKA forekom det primære sikkerhedsendepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning måned 6 hos 241(10,5%) og 332 (14,7%) patienter i henholdsvis apixabangruppen og VKA-gruppen (HR=0,69, 95%CI: 0,58; 0,82; 2-sidet p<0,0001 for non-inferioritet og p<0,0001 for superioritet). For VKA viste yderligere analyser, der brugte undergrupper ud fra TTI, at den højeste forekomst af blødning var forbundet med den laveste kvartil af TTI. Forekomsten af blødning var sammenlignelig for apixaban og den højeste kvartil af TTI.

I sammenligningen mellem ASA og placebo forekom det primære sikkerhedsendepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning måned 6 hos 367 (16,1%) og 204 (9,0%) patienter i henholdsvis ASA gruppen og placebogruppen (HR=1,88, 95% CI: 1,58; 2,23; 2-sidet p<0,0001).

Specifikt forekom alvorlig blødning eller CRNM-blødning hos 157 (13,7%) og 84 (7,4%) apixaban-behandlede patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebogruppen. Hos VKA-behandlede patienter forekom alvorlig blødning eller CRNM-blødning hos 208 (18,5%) og 122 (10,8%) patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebogruppen.

Andre effekter af behandlingen blev vurderet som et sekundært forsøgsformål med sammensatte endepunkter.

I sammenligningen mellem apixaban og VKA forekom det sammensatte endepunkt af dødsfald eller genindlæggelse hos 541 (23,5%) og 632 (27,4%) patienter i henholdsvis apixaban- og VKA-gruppen. Det sammensatte endepunkt af dødsfald eller iskæmisk hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt, stenttrombose eller akut revaskularisering) forekom hos 170 (7,4%) og 182 (7,9%) patienter i henholdsvis apixaban- og VKA-gruppen.

I sammenligningen mellem ASA og placebo forekom det sammensatte endepunkt af dødsfald eller genindlæggelse hos 604 (26,2%) og 569 (24,7%) patienter i henholdsvis ASA- og placebogruppen. Det sammensatte endepunkt af dødsfald eller iskæmisk hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt, stenttrombose eller akut revaskularisering) forekom hos 163 (7,1%) og 189 (8,2%) patienter i henholdsvis ASA- og placebogruppen.

Patienter, der gennemgår kardiovertering

EMANATE, et åbent multicenterstudie, inkluderede 1.500 patienter, som enten var oral antikoagulant-naive eller forudbehandlet mindre end 48 timer og med planlagt kardiovertering for NVAF.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til apixaban eller til heparin og/eller VKA til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser. Der blev udført elektrisk og/eller farmakologisk kardiovertering efter mindst 5 doser af 5 mg apixaban to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt til udvalgte patienter (se pkt. 4.2)) eller mindst 2 timer efter en støddosis på 10 mg (eller en støddosis på 5 mg til udvalgte patienter (se pkt. 4.2)), hvis tidligere kardiovertering var nødvendig. I apixaban-gruppen fik 342 patienter en støddosis (331 patienter fik en dosis på 10 mg, og 11 patienter fik en dosis på 5 mg).

Der var ingen slagtilfælde (0%) i apixaban-gruppen (n = 753), og 6 (0,80%) slagtilfælde i heparin- og/eller VKA-gruppen (n = 747; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64). Død uanset årsag forekom hos 2 patienter (0,27%) i apixaban-gruppen og 1 patient (0,13%) i heparin- og/eller VKA-gruppen. Der blev ikke rapporteret hændelser om systemisk emboli.

Major blødning og CRNM-blødningshændelser opstod hos henholdsvis 3 (0,41%) og 11 (1,50%) patienter i apixaban-gruppen sammenlignet med 6 (0,83%) og 13 (1,80%) patienter i heparin- og/eller VKA-gruppen.

Dette eksplorative studie viste sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem apixaban- og heparin- og/eller VKA-behandlingsgrupperne i forbindelse med kardiovertering.

Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)

Det kliniske program (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) var designet til at påvise apixabans virkning og sikkerhed ved behandling af DVT og/eller LE (AMPLIFY), og ved langvarig behandling til forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter 6 til 12 måneders antikoagulationsbehandling ved DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studier var randomiserede, parallel-gruppe, dobbeltblinde, multinationale forsøg med patienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de vigtigste sikkerhed- og virkningsendepunkter blev vurderet af en uafhængig, blindet komite.

AMPLIFY-STUDIET

I AMPLIFY-studiet blev ialt 5.395 patienter randomiseret til behandling med apixaban 10 mg oralt to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af apixaban 5 mg oralt to gange dagligt i 6 måneder eller til

enoxaparin 1 mg/kg subkutan to gange dagligt i mindst 5 dage (indtil $INR \geq 2$) og warfarin (målinterval for INR 2,0-3,0) oralt i 6 måneder.

Gennemsnitsalderen var 56,9 år, og 89,8% af de randomiserede patienter havde uprovokerede VTE-hændelser.

Patienter randomiseret til warfarin var gennemsnitligt 60,9% af tiden i terapeutisk interval (INR 2,0-3,0). Apixaban viste en reduktion af recidiverende symptomatisk VTE eller VTE-relateret død på tværs af de forskellige niveauer af center-TTI; for centre i den højeste kvartil af TTI var den relative risiko for apixaban versus enoxaparin/warfarin 0,79 (95% CI 0,39-1,61).

I studiet blev apixaban vist non-inferior til enoxaparin/warfarin i det sammensatte primære endepunkt af bekræftet recidiverende symptomatisk VTE (ikke-dødelig DVT eller ikke-dødelig LE) eller VTE-relateret død (se tabel 10).

Tabel 10: Effektræsultater i AMPLIFY-studiet

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparin/warfarin n N=2.635 n (%)	Relativ risiko (95% CI)
VTE eller VTE-relateret 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-relateret død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uanset årsag	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller kardiovaskulær-relateret død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relateret død eller major blødninger	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

*Non-inferior sammenlignet med enoxaparin/warfarin ($p < 0,0001$)

Apixabans virkning ved initial behandling af VTE var sammenlignelig for patienter, som blev behandlet for LE [relativ risiko 0,9; 95% CI (0,5-1,6)] og DVT [relativ risiko 0,8; 95% CI (0,5-1,3)]. Virkningen på tværs af undergrupper, herunder alder, køn, body mass index (BMI), nyrefunktion, omfang af LE-indeks, placering af DVT-trombose og tidligere parenteral heparin, var generelt ens.

Det primære sikkerhedsendepunkt var major blødning. I studiet var apixaban statistisk superior til enoxaparin/warfarin i det primære sikkerhedsendepunkt [relativ risiko 0,31; 95% konfidensinterval (0,17-0,55), $p < 0,0001$] (se tabel 11).

Tabel 11: Blødningsresultater i AMPLIFY-studiet

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparin/ warfarin N=2.689 n (%)	Relativ risiko (95% CI)
Major	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparin/ warfarin N=2.689 n (%)	Relativ risiko (95% CI)
Major + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Minor	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)

Bekræftet major blødning og CRNM-blødning på ethvert anatomisk sted var generelt lavere i apixaban-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin gruppen. Bekræftet ISTH major gastrointestinal blødning forekom hos 6 (0,2%) af de apixaban-behandlede patienter og hos 17 (0,6%) af de enoxaparin/warfarin-behandlede patienter.

AMPLIFY-EXT-STUDIET

I AMPLIFY-EXT-studiet blev i alt 2.482 patienter randomiseret til behandling med apixaban 2,5 mg oralt to gange dagligt, apixaban 5 mg oralt to gange dagligt eller placebo i 12 måneder efter at have afsluttet 6 til 12 måneders initial antikoagulationsbehandling. Af disse deltog 836 patienter (33,7%) i AMPLIFY-studiet, inden de indgik i AMPLIFY-EXT-studiet.

Gennemsnitsalderen var 56,7 år, og 91,7% af de randomiserede patienter havde uprovokerede VTE-hændelser.

I studiet var begge apixabandoser statistisk superior til placebo i det primære endepunkt symptomatisk, recidiverende VTE (ikke-dødelig DVT eller ikke-dødelig LE) eller død uanset årsag (se tabel 12).

Tabel 12: Effektræsultater i AMPLIFY-EXT-studiet

	Apixaban	Apixaban	Placebo (N=829)	Relativ risiko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Recidiverende VTE eller død uanset årsag	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 uanset årsag	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidiverende VTE eller VTE-relateret død	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidiverende VTE eller kardiovaskulær-relateret død	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Ikke-dødelig DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativ risiko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
Ikke-dødelig LE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-relateret død	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡]p < 0,0001

* For patienter med mere end én hændelse, som bidrog til det sammensatte endepunkt, blev kun den første hændelse rapporteret (f.eks. hvis en forsøgsperson oplevede både DVT og herefter LE, blev kun DVT rapporteret)

† De enkelte forsøgspersoner kunne opleve mere end én hændelse og være repræsenteret i begge klassifikationer

Apixabans effekt ved forebyggelse af recidiv af VTE blev opretholdt på tværs af undergrupperne, herunder alder, køn, BMI og nyrefunktion.

Det primære sikkerhedsendepunkt var major blødning i behandlingsperioden. I studiet var incidensen af major blødning for begge apixaban-doser ikke statistisk forskellig fra placebo. Der var ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af major + CRNM, minor og alle blødninger mellem behandlingsgrupperne, der fik apixaban 2,5 mg dagligt og placebo (se tabel 13).

Tabel 13: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studiet

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativ risiko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg versus placebo	Apix 5,0 mg versus placebo
		n (%)			
Major	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Major + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minor	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)

Bekræftet ISTH større gastrointestinal blødning forekom hos 1 (0,1%) af de apixaban-behandlede patienter, som fik dosen på 5 mg dagligt, hos ingen af patienterne, som fik dosen på 2,5 mg dagligt, og hos 1 (0,1%) af patienterne, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med apixaban i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med venøs og arteriel emboli og trombose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed for apixaban er ca. 50 % ved en dosis på op til 10 mg. Apixaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 3-4 timer efter indtagelsen af

tabletten. Indtagelse af føde påvirker ikke apixabans AUC eller C_{\max} efter en dosis på 10 mg. Apixaban kan tages sammen med eller uden føde.

Apixabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær med dosis proportionale stigninger i eksponeringen til apixaban ved doser op til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg apixaban ses en faldende biotilgængelighed forårsaget af opløsningsbegrænset absorption. Variationen i apixabans eksponeringsparameter er lav til moderat på ca. 20 % CV og ca. 30 % CV for henholdsvis den intra-individuelle og inter-individuelle variation.

Efter oral administration af 10 mg apixaban som 2 knuste 5 mg tabletter opløst i 30 ml vand var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen efter oral administration af 2 hele 5 mg tabletter. Efter oral administration af 10 mg apixaban som 2 knuste 5 mg tabletter med 30 g æblemos var C_{\max} og AUC henholdsvis 21% og 16% lavere sammenlignet med administration af 2 hele 5 mg tabletter. Den nedsatte eksponering anses ikke for klinisk relevant.

Efter administration af en knust 5 mg apixaban tablet opløst i 60 ml 5% glucose i vand og indgivet via nasogastrisk sonde var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen observeret i andre kliniske forsøg med raske forsøgspersoner, der fik en 5 mg apixaban-tablet som oral enkeltdosis.

På grund af apixabans forudsigelige dosisproportionelle farmakokinetiske profil er resultaterne for biotilgængelighed fra de udførte studier også gældende ved lavere apixaban-doser.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos mennesker er ca. 87 %. Fordelingsvolumen (V_{ss}) er ca. 21 l.

Biotransformation og elimination

Apixaban har flere udskillelsesveje. Af en apixaban-dosis administreret til mennesker bliver ca. 25 % udskilt som metabolitter, hvoraf det meste bliver udskilt med fæces. Den renale udskillelse af apixaban er på ca. 27 % af total clearance. I kliniske og non-kliniske forsøg er det endvidere set at apixaban udskilles via galden og gennem intestinalekskretion.

Apixaban har en total clearance på ca. 3,3 liter/time og en halveringstid på ca. 12 timer.

Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved O-demetylering og hydroxylering af 3-oxopiperidinyl-delen. Apixaban metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4/5 og i mindre grad via CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Uomdannet apixaban er den primære aktive substans i humant plasma, idet der ikke findes nogen aktive cirkulerende metabolitter. Apixaban er et substrat for transportproteinerne P-gp og brystcancer-resistensprotein (BCRP).

Ældre

Ældre patienter (over 65 år) havde højere plasmakoncentrationer end yngre patienter, idet deres gennemsnitlige AUC-værdier var cirka 32 % højere uden forskel i C_{\max} .

Nedsat nyrefunktion

Der var ingen påvirkning af nedsat nyrefunktion på den maksimale koncentration af apixaban. Stigning i eksponeringen til apixaban var korreleret til reduktionen i nyrefunktionen (vurderet ved måling af kreatininclearance). Hos personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min.), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min.) og svært (kreatininclearance 15-29 ml/min.) nedsat nyrefunktion sås en stigning i plasmakoncentrationerne af apixaban (AUC) på henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med personer med normal kreatininclearance. Nedsat nyrefunktion havde ingen indflydelse på forholdet mellem apixabans plasmakoncentrationer og anti-FXa-aktiviteten.

Hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD) blev apixabans AUC øget med 36%, når 5 mg apixaban som enkeltdosis blev administreret umiddelbart efter hæmodialyse, sammenlignet med AUC hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Hæmodialyse, som blev påbegyndt to timer efter administration af en enkelt dosis apixaban på 5 mg, reducerede apixabans AUC med 14% hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, hvilket svarer til en dialyseclearance for apixaban på

18 ml/min. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

Nedsat leverfunktion

I et forsøg, hvor 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A score 5 (n = 6) og score 6 (n = 2)), og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B score 7 (n = 6) og score 8 (n = 2)), blev sammenlignet med 16 raske forsøgspersoner, blev der ikke set nogen ændring i farmakokinetik og farmakodynamik ved engangsdosering af apixaban 5 mg hos patienter med nedsat leverfunktion. Ændringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignelige mellem gruppen af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion og gruppen af raske forsøgspersoner.

Køn

Eksponering til apixaban var ca. 18 % højere hos kvinder end hos mænd.

Etnisk oprindelse og race

Resultater fra fase I-forsøg viste ingen tydelige forskelle mellem hvide/kaukasiske, asiater og sorte/afroamerikanske patienter, hvad angår apixabans farmakokinetik. Fund fra en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter, som fik apixaban stemmer generelt overens med resultater fra fase I-forsøget.

Legemsvægt

Sammenlignet med eksponering til apixaban hos personer med legemsvægt på 65-85 kg, sås en ca. 30 % lavere eksponering hos personer med legemsvægt på > 120 kg, og ved legemsvægt på < 50 kg sås en ca. 30 % højere eksponering.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem apixabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (0,5 - 50 mg). Forholdet mellem plasmakoncentrationen af apixaban og anti-Faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet ved en lineær model. Resultaterne af PK/PD-forholdet hos patienter er i overensstemmelse med resultatet hos raske forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet og udvikling og toksicitet hos unge.

De mest betydningsfulde effekter i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser var relateret til apixabans farmakodynamiske virkning på blodkoagulationsparametre. I toksicitetsstudier blev der påvist ringe eller ingen øget blødningstendens. Da dette imidlertid kan skyldes en lavere sensitivitet hos de præ-kliniske arter sammenlignet med mennesker, bør dette resultat tolkes med forsigtighed, når det ekstrapoleres til mennesker.

I rottemælk blev der set et højt mælk/maternal plasma-ratio (C_{max} omkring 8, AUC omkring 30), hvilket muligvis skyldes aktiv transport til modermælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Lactose

Mikrokrystalinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Filmovertræk:
Hypromellose
Lactosemonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVdC-aluminiumblistre fås med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmovertrukne tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumblistre fås med perforerede enhedsdosisblistre á 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmovertrukket tablet.

HDPE-beholder med børnesikret/gevindskåret polypropylen-låg med 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg apixaban.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 103,95 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Pink, oval, bikonveks og filmovertrukket tablet med en længde på ca. 9,8 mm og en bredde på ca. 5,2 mm, præget med "IU2" på den ene side og glat på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer, såsom apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack (TIA) i anamnesen, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse \geq II).

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 vedr. hæmodynamisk ustabile LE-patienter).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF)
Den anbefalede dosis er 5 mg apixaban indtaget oralt 2 gange dagligt.

Dosisreduktion

Den anbefalede dosis apixaban er 2,5 mg indtaget oralt to gange dagligt hos patienter med NVAF og med mindst to af følgende karakteristika; alder ≥ 80 år, kropsvægt ≤ 60 kg eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen bør være langvarig.

Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)

Den anbefalede dosis af apixaban til behandling af akut DVT og behandling af LE er 10 mg oralt to gange dagligt de første 7 dage efterfulgt af 5 mg oralt to gange dagligt. Ifølge gældende kliniske retningslinjer bør kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nyligt operativt indgreb, traume, immobilisering).

Den anbefalede dosis af apixaban til forebyggelse af recidiverende DVT og LE er 2,5 mg oralt to gange dagligt. Hvis forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret, bør behandlingen med en

dosis på 2,5 mg oralt to gange dagligt initieres efter afsluttet 6 måneders behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt eller med et andet antikoagulant, som anvist i tabel 1 (se også pkt. 5.1).

Tabel 1: Dosisanbefaling (VTET)

	Doseringskema	Maksimal daglig dosis
Behandling af DVT eller LE	10 mg to gange dagligt de første 7 dage	20 mg
	efterfulgt af 5 mg to gange dagligt	10 mg
Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders behandling af DVT eller LE	2,5 mg to gange dagligt	5 mg

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt efter omhyggelig afvejning af fordele ved behandling mod risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dosis

Hvis patienten glemmer at tage en dosis af Apixaban Accord, skal patienten straks tage denne, og derefter fortsætte med at tage dosis to gange dagligt som før.

Skift til anden medicin

Skift fra parenterale antikoagulantia til Apixaban Accord (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis (se pkt. 4.5). Disse lægemidler bør ikke administreres samtidigt.

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

Når patienter skifter fra behandling med vitamin K-antagonist (VKA) behandling til Apixaban Accord, skal warfarin eller anden VKA-behandling seponeres og behandling med Apixaban Accord påbegyndes, når INR (international normaliseret ratio) er < 2.

Skift fra Apixaban Accord til VKA-behandling

Når patienter skifter fra Apixaban Accord til VKA-behandling, skal administration af Apixaban Accord fortsætte i mindst 2 dage efter VKA-behandlingen er påbegyndt. Efter 2 dages samtidig behandling med Apixaban Accord og VKA skal INR-værdi indhentes inden den næste planlagte dosis af Apixaban Accord. Samtidig behandling med Apixaban Accord og VKA skal fortsættes, indtil INR er ≥ 2 .

Ældre

VTET – Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion er opfyldt (se Dosisreduktion i starten af pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion gælder følgende anbefalinger:

- til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTET) er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2);
- til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) og alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg er dosisreduktion nødvendig, som beskrevet ovenfor. Ved manglende dosisreduktionskriterier (alder, kropsvægt) er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) gælder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

- til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTET) skal apixaban anvendes med forsigtighed;
- til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF, skal patienten have den lave apixabandosis på 2,5 mg to gange dagligt.

Der foreligger ingen klinisk erfaring for patienter med kreatininclearance < 15 ml/min og for patienter, som er i dialyse, og derfor bør apixaban ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Apixaban Accord er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Apixaban Accord anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

Apixaban Accord kan anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B). Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzym alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) > 2 gange øvre normalværdi eller total-bilirubin \geq 1,5 x øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Apixaban Accord anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandling med Apixaban Accord indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

Legemsvægt

VTET – Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF – Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion er opfyldt (se *Dosisreduktion* i starten af pkt. 4.2).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Patienter, der får foretaget kateterablation (NVAF)

Patienterne kan fortsætte med at bruge apixaban, mens de får foretaget kateterablation (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Patienter, der gennemgår kardiovertering

Behandling med apixaban kan påbegyndes eller fortsættes hos patienter med NVAF, som kan få brug for kardiovertering.

For patienter, som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal udelukkelse af trombe i venstre atrium vha. billeddiagnostik (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller CT-scanning) før kardiovertering overvejes i overensstemmelse med de etablerede medicinske retningslinjer.

For patienter, der påbegynder behandling med apixaban, skal der gives 5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering for at sikre tilstrækkelig antikoagulation (se pkt. 5.1). Dosisregimet skal reduceres til en dosis på 2,5 mg apixaban to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser), hvis patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion (se *Dosisreduktion* og *Nedsat nyrefunktion* ovenfor).

Hvis der er behov for kardiovertering, før der kan indgives 5 doser apixaban, skal der indgives en støddosis på 10 mg efterfulgt af 5 mg to gange dagligt. Dosisregimet skal reduceres til en støddosis på 5 mg efterfulgt af 2,5 mg to gange dagligt, hvis patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion (se

Dosisreduktion og Nedsat nyrefunktion ovenfor). Støddosis skal indgives mindst 2 timer før kardiovertering (see pkt. 5.1).

For alle patienter, der gennemgår kardiovertering, skal det bekræftes før kardiovertering, at patienten har taget apixaban som foreskrevet. Når der træffes beslutning om påbegyndelse og varighed af behandlingen, skal der tages højde for de fastsatte anbefalede retningslinjer for behandling med antikoagulantia hos patienter, der gennemgår kardiovertering.

Patienter med NVAF og akut koronarsyndrom (AKS) og/eller perkutan koronar intervention (PCI)

Der er begrænset erfaring med behandling med apixaban ved den anbefalede dosis for NVAF-patienter, når det anvendes i kombination med thrombocythæmmende midler til patienter med AKS og/eller til patienter, der har fået foretaget PCI, efter at hæmostase er opnået (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

Apixaban Accord' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Apixaban Accord skal synkes med vand, med eller uden føde.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Apixaban Accord-tabletter knuses og røres ud i vand, 5% glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages umiddelbart efter (se pkt. 5.2). Alternativt kan Apixaban Accord-tabletter knuses og røres ud i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Apixaban Accord-tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv klinisk signifikant blødning.
- Leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Læsioner eller tilstande, hvor det anses som en signifikant risikofaktor for major blødning. Dette kan indbefatte aktiv eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylig hjerne- eller rygskade, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte eller mistænkte esofagale varicer, arteriovenøs misdannelse, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekulære hepariner (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etc.) undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2), eller når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.4. og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia skal patienter, der tager apixaban, kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning. Det anbefales, at apixaban anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning. Hvis der forekommer alvorlig blødning, skal apixaban seponeres (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selvom behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig overvågning af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i exceptionelle situationer, hvor viden om

apixaban-eksponering kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (se pkt. 5.1).

Et middel til at reversere anti-faktor Xa-aktiviteten af apixaban er tilgængeligt.

Interaktioner med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen

På grund af forhøjet blødningsrisiko er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af apixaban og thrombocythæmmende midler øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder acetylsalicylsyre.

Efter kirurgi frarådes anvendelse af trombocyttaggregationshæmmere sammen med apixaban (se pkt. 4.5).

Hos patienter med atrieflimren og tilstande, der berettiger enkelt- eller dobbelt trombocythæmmende behandling, bør der foretages omhyggelig vurdering af de potentielle fordele og risici, inden denne type behandling kombineres med Apixaban Accord.

I et klinisk studie med patienter med atrieflimren forhøjede samtidig brug af acetylsalicylsyre (ASA) risikoen for major blødning ved apixaban fra 1,8% pr. år til 3,4% pr. år og forhøjede blødningsrisikoen ved warfarin fra 2,7% pr. år til 4,6% pr. år. I dette kliniske studie var brugen af samtidig behandling med to trombocythæmmende midler begrænset (2,1%) (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie blev der inkluderet patienter med atrieflimren med AKS, og/eller som havde fået foretaget PCI, og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hæmmer, med eller uden ASA, og oral antikoagulant (enten apixaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig brug af ASA øgede risikoen for ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) alvorlig blødning eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major) blødning hos forsøgspersoner behandlet med apixaban fra 16,4% pr. år til 33,1% pr. år (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie med højrisikopatienter med postakut koronarsyndrom uden atrieflimren, karakteriseret ved flere hjerterelaterede eller ikke hjerterelaterede komorbiditeter, som fik ASA eller en kombination af ASA og clopidogrel, blev der rapporteret om signifikant stigning i risikoen for ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) major blødning ved apixaban (5,13% pr. år) sammenlignet med placebo (2,04% pr. år).

Brug af trombolytika til behandling af akut iskæmisk apopleksi

Der er meget begrænset erfaring med brug af trombolytiske midler til behandling af akut iskæmisk apopleksi hos patienter, der får apixaban.

Patienter med hjerteklappoteser

Apixabans sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med mekaniske hjerteklapper, med eller uden atrieflimren. Apixaban frarådes derfor i disse tilfælde.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder apixaban, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

Kirurgi og invasive indgreb

Apixaban skal seponeres mindst 48 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb med moderat eller høj blødningsrisiko. Dette inkluderer alle indgreb hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor risiko for blødning er uacceptabel.

Apixaban skal seponeres mindst 24 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb med en lav risiko for blødning. Dette inkluderer indgreb hvor blødninger, hvis de skulle forekomme, vil være minimale, have en ikke-kritisk placering eller være lette at behandle.

Hvis kirurgi eller invasive indgreb ikke kan udsættes, skal der udvises passende forsigtighed, idet den øgede blødningsrisiko tages i betragtning. Blødningsrisikoen bør afvejes i forhold til vigtigheden af indgrebet.

Behandling med apixaban bør genoptages så hurtigt som muligt efter det invasive eller kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det og ædakvat hæmostase er opnået (se pkt. 4.2 vedr. kardiovertering).

For patienter, der får foretaget kateterablation for atrieflimren, er det ikke nødvendigt at seponere behandlingen med apixaban (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Midlertidig seponering

Ved seponering af antikoagulantia, herunder apixaban, i forbindelse med aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive indgreb har patienten øget risiko for trombose. Ændringer i behandlingen bør undgås, og hvis antikoagulering med apixaban skal seponeres midlertidigt uanset årsag, bør behandlingen genstartes så hurtigt som muligt.

Hæmodynamisk ustabile LE-patienter og patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi

Apixaban Accord frarådes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med lungeemboli som er hæmodynamisk ustabile, eller som måske får behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da apixabans sikkerhed og virkning ikke er undersøgt i disse kliniske situationer.

Patienter med aktiv cancer

Patienter med aktiv cancer kan have høj risiko for både venøs tromboembolisme og blødningshændelser. Når apixaban overvejes til DVT- eller PE-behandling hos kræftpatienter, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordelene mod risiciene (se også pkt. 4.3).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Begrænsede kliniske data indikerer, at apixabans plasmakoncentration er øget hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), hvilket kan medføre øget blødningsrisiko. Til forebyggelse af VTE ved elektiv hofte- eller knæalloplastik (VTEp), til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTE) skal apixaban anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF skal patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og patienter med serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl

(133 mikromol/l) forbundet med alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg have den lave apixaban-dosis på 2,5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen klinisk erfaring for patienter med kreatininclearance < 15 ml/min og for patienter, som er i dialyse, og derfor bør apixaban ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre patienter

Stigende alder kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Ligeledes bør samtidig administration af apixaban og ASA til ældre patienter foretages med forsigtighed på grund af potentielt øget risiko for blødning.

Legemsvægt

Lav legemsvægt (< 60 kg) kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Apixaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)

Apixaban Accord skal anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT/ASAT > 2 gange øvre normalværdi) eller total-bilirubin $\geq 1,5$ gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør apixaban anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 5.2). Før behandling med apixaban indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

Interaktion med hæmmere af både cytochrom CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp)

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med potente CYP3A4- og P-gp-hæmmere, herunder azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse lægemidler kan øge eksponering til apixaban (se pkt. 4.5) med en faktor 2 eller mere, ved tilstedeværelsen af andre faktorer, der også øger eksponeringen til apixaban (f.eks. alvorligt nedsat nyrefunktion).

Interaktion med både CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig brug af apixaban med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan føre til ca. 50 % reduktion i eksponering til apixaban. I et klinisk studie hos patienter med atrieflimren, blev virkningen reduceret og der blev observeret en højere blødningsrisiko, når apixaban blev administreret sammen med både stærke CYP3A4- og P-gp-induktorer sammenlignet med, når det blev administreret alene.

Hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp, gælder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

C. - til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE: apixaban bør anvendes med forsigtighed;

D. - til behandling af DVT og behandling af LE: apixaban bør ikke anvendes, da virkningen kan være kompromitteret.

Laboratorieparametre

Koagulationstest [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet af apixabans virkningsmekanisme. Ændringer i koagulationparametrene ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet (se pkt. 5.1).

Information om hjælpestoffer

Apixaban Accord indeholder lactose. Apixaban Accord bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose-malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af apixaban og ketoconazol (400 mg 1 gang dagligt), som er en kraftig hæmmer af både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling af det gennemsnitlige AUC for apixaban og en stigning på 1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for apixaban.

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp såsom azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der ikke anses for at være stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (f.eks. amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, quinidin, verapamil) forventes i mindre grad at øge plasmakoncentrationen af apixaban. Dosisjustering for apixaban er ikke nødvendig ved samtidig behandling med stoffer, der ikke er potente hæmmere af både CYP3A4 og P-gp. Diltiazem (360 mg 1 gang dagligt), som betragtes som en moderat hæmmer af CYP3A4 og en svag hæmmer af P-gp, medførte f.eks. en stigning i middel-AUC for apixaban med en faktor 1,4 og C_{max} med en faktor 1,3. Naproxen (500 mg, enkeltdosis) hæmmer af P-gp, men ikke af CYP3A4, øgede henholdsvis det gennemsnitlige AUC og C_{max} med en faktor 1,5 og 1,6. Clarithromycin (500 mg to gange dagligt), som er en hæmmer af P-gp og en stærk hæmmer af CYP3A4, førte til en henholdsvis 1,6-fold og 1,3-fold stigning i middel apixaban AUC og C_{max} .

CYP3A4- og P-gp-induktorer

Samtidig indtagelse af apixaban og rifampicin (en kraftig CYP3A4 og P-gp-induktor), medførte et fald i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban på henholdsvis ca. 54 % og 42 %. Samtidig brug af apixaban og andre kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan også medføre et fald i apixabans plasmakoncentrationer. Justering af apixaban-dosis er ikke nødvendig ved samtidig behandling med disse lægemidler, men hos patienter der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp bør apixaban anvendes med forsigtighed til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAf og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Apixaban anbefales ikke til behandling af DVT og LE hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med potente induktorer af både CYP3A4 og P-gp, da virkningen kan være kompromitteret (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, trombocyttaggregationshæmmere, SSRI'er/SNRI'er og NSAID'er

På grund af øget blødningsrisiko er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindiceret, undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulationsbehandling, når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Efter samtidig indgivelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og apixaban (enkeltdosis på 5 mg) blev der observeret additiv virkning på anti-faktor Xa-aktiviteten.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af apixaban og 325 mg ASA 1 gang dagligt.

Ved samtidig behandling med apixaban og clopidogrel (75 mg 1 gang dagligt), kombinationen af clopidogrel 75 mg og ASA 162 mg 1 gang dagligt eller med prasugrel (60 mg efterfulgt af 10 mg en gang dagligt), blev der i et fase I studie ikke set relevant forlængelse af standardiseret blødningstid eller yderligere hæmning af trombocyttaggregation sammenlignet med administration af

thrombocythæmmere uden apixaban. Stigninger i koagulationstests (PT, INR og aPTT) svarede til apixabans effekt alene.

Naproxen (500 mg), en hæmmer af P-gp, medførte en øgning af det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban på henholdsvis 1,5 gange og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i koagulationstests blev set for apixaban. Naproxens virkning på arachidonsyre-induceret trombocyttaggregation var ikke ændret, og der var ingen klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af apixaban og naproxen.

Til trods for disse fund kan nogle individer have et mere udtalt farmakodynamisk respons, når thrombocythæmmere gives samtidig med apixaban. Apixaban bør anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med SSRI'er/SNRI'er, NSAID, ASA og/eller P2Y12-hæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Der er begrænset erfaring med samtidig administration med andre trombocyttaggregationshæmmere (såsom GPIIb/IIIa-receptor antagonist, dipyridamol, dextran eller sulfopyrazon) eller trombolytika. Da disse midler øger risikoen for blødning, bør disse lægemidler ikke administreres samtidig med apixaban (se pkt. 4.4).

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når apixaban blev givet samtidigt med atenolol eller famotidin. Samtidig behandling med apixaban 10 mg og atenolol 100 mg viste ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for apixaban. Efter samtidig administration af de to lægemidler var det gennemsnitlige AUC og C_{max} for apixaban 15 % og 18 % lavere end, når det blev administreret alene. Administration af apixaban 10 mg og famotidin 40 mg havde ingen effekt på AUC og C_{max} for apixaban.

Apixabans virkning på andre lægemidler

In vitro apixaban forsøg viste ingen hæmmende effekt på aktiviteten af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og svag hæmmende effekt på aktiviteten af CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ved koncentrationer, der er signifikant højere end maksimal plasmakoncentration observeret hos patienter. Apixaban inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en koncentration på op til $20 \mu M$. Derfor forventes apixaban ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt indgivne lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. Apixaban er ikke en signifikant hæmmer af P-gp.

I nedenstående forsøg med raske forsøgspersoner sås ingen betydelig ændring i farmakokinetikken af digoxin, naproxen eller atenolol.

Digoxin

Samtidig indgivelse af apixaban (20 mg 1 gang dagligt) og digoxin (0,25 mg 1 gang dagligt), et P-gp substrat, påvirkede ikke digoxins AUC eller C_{max} . Derfor hæmmer apixaban ikke P-gp-medieret substrattransport.

Naproxen

Samtidig indgivelse af en enkelt dosis apixaban (10 mg) og naproxen (500 mg), som er et almindelig anvendt NSAID, påvirkede ikke naproxens AUC eller C_{max} .

Atenolol

Samtidig indgivelse af en enkelt dosis apixaban (10 mg) og atenolol (100 mg), som er en almindelig beta-blokker, påvirkede ikke atenolols AUC eller C_{max} .

Aktivt kul

Administration af aktivt kul nedsætter apixaban-eksponering (se pkt. 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om brugen af apixaban hos gravide kvinder. Dyreforsøg har hverken vist direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør apixaban undgås under graviditeten.

Amning

Det vides ikke om apixaban eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Tilgængelige data fra dyreforsøg har vist, at apixaban udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes.

Der bør træffes beslutning hvorvidt amning skal ophøre eller at ophøre/fravælge apixaban-behandling, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Forsøg på dyr der blev doseret med apixaban viste ingen effekt på fertiliteten. (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Apixaban Accord påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved apixaban er undersøgt i 4 kliniske fase-III-studier med flere end 15.000 patienter: flere end 11.000 patienter i NVAF-studierne og flere end 4.000 patienter i VTE-behandlingsstudierne (VTEt) med en gennemsnitlig total eksponering på henholdsvis 1,7 år og 221 dage (se pkt. 5.1).

Almindelige bivirkninger var blødning, blodudtrædning, epistaxis og hæmatom (se tabel 2 for bivirkningsprofil og hyppighed efter indikation).

I NVAF-studierne var den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban 24,3% i apixaban- versus warfarinstudiet og 9,6% i apixaban- versus acetylsalicylsyrestudiet. I apixaban versus warfarinstudiet var incidensen af ISTH major gastrointestinal blødning (inklusive øvre gastrointestinal, nedre gastrointestinal og rektal blødning) 0,76%/år med apixaban. Incidensen af ISTH major intraokulær blødning var 0,18%/år med apixaban.

I VTEt-studierne var den samlede bivirkningsfrekvens relateret til blødning pga. apixaban 15,6% i apixaban- versus enoxaparin/warfarinstudiet og 13,3% i apixaban- versus placebostudiet (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabel

Tabel 2 viser bivirkningerne anført under systemorganklasse og hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) for henholdsvis NVAF og VTEt.

Tabel 2: Bivirkningstabel

Systemorganklasse	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling af DVT og PE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)
<i>Blod og lymfesystem</i>		
Anæmi	Almindelig	Almindelig

Systemorganklasse	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling af DVT og PE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Almindelig
<i>Immunsystemet</i>		
Overfølsomhed, allergisk ødem og anafylaksi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig*
Angioødem	Ikke kendt	Ikke kendt
<i>Nervesystemet</i>		
Hjerneblødning [†]	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Øjne</i>		
Blødning i øjet (herunder konjunktival blødning)	Almindelig	Ikke almindelig
<i>Vaskulære sygdomme</i>		
Blødning, hæmatom	Almindelig	Almindelig
Hypotension (herunder hypotension i forbindelse med indgrebet)	Almindelig	Ikke almindelig
Intra-abdominal blødning	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
Epistaxis	Almindelig	Almindelig
Hæmoptyse	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning fra respirationsveje	Sjælden	Sjælden
<i>Mave-tarmkanalen</i>		
Kvalme	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmorerider	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning i munden	Ikke almindelig	Almindelig
Hæmatokeksi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning, gingival blødning	Almindelig	Almindelig
Retroperitoneal blødning	Sjælden	Ikke kendt
<i>Lever og galdeveje</i>		
Abnorme leverfunktionsprøver, forhøjet aspartataminotransferase, stigning i basisk fosfatase, forhøjet bilirubin i blodet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig	Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Hududslæt	Ikke almindelig	Almindelig
Alopeci	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Erythema multiforme	Meget sjælden	Ikke kendt
Kutan vaskulitis	Ikke kendt	Ikke kendt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		
Muskelblødning	Sjælden	Ikke almindelig
<i>Nyrer og urinveje</i>		
Hæmaturi	Almindelig	Almindelig
<i>Det reproduktive system og mammae</i>		
Abnorm vaginal blødning, urogenital	Ikke almindelig	Almindelig

Systemorganklasse	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF, med en eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling af DVT og PE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)
blødning		
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
Blødning fra administrationsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<i>Undersøgelser</i>		
Okkult positiv blodprøve	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>		
Blødudtrædning	Almindelig	Almindelig
Blødning efter operation (herunder hæmatom efter operationen, blødning i operationssår, hæmatom efter karpunktur og blødning omkring kateter), sårsekretion, blødning fra operationsstedet (herunder hæmatom ved operationsstedet), operativ blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Traumatisk blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig

* Der forekom ingen tilfælde af generaliseret pruritus i CV185057 (langsigtet forebyggelse af VTE)

† Udtrykket "hjerneblødning" omfatter alle intrakranielle eller intraspinale blødninger (dvs. hæmoragisk apopleksi eller putaminel-, cerebellar-, intraventrikulær- eller subdural blødning).

Brugen af apixaban kan være forbundet med øget risiko for okkult eller synlig blødning fra væv eller organer, hvilket kan forårsage posthæmoragisk anæmi. Tegn, symptomer og sværhedsgrad vil variere alt efter stedet og graden eller omfanget af blødningen (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering af apixaban kan resultere i højere risiko for blødning. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen stoppes og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase, eller transfusion med frisk frosset plasma eller administration af en antidot mod faktor Xa-hæmmere, bør overvejes.

I kontrollerede kliniske studier med oralt indgivet apixaban til raske personer i doser op til 50 mg dagligt i 3-7 dage (25 mg 2 gange dagligt i 7 dage eller 50 mg 1 gang dagligt i 3 dage) blev der ikke set kliniske relevante bivirkninger.

Hos raske forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af en 20 mg apixaban-dosis gennemsnitlig apixaban AUC med henholdsvis 50% og 27% og påvirkede ikke C_{max} . Apixabans gennemsnitlige halveringstid mindskedes fra henholdsvis 13,4 timer, når apixaban blev administreret alene, til 5,3 timer og 4,9 timer, når aktivt kul blev administreret 2 og 6 timer efter apixaban. Derfor kan administration af aktivt kul være hensigtsmæssig til behandling af overdosering med apixaban eller efter utilsigtet indtagelse.

For situationer, hvor reversering af antikoagulering er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere tilgængelig (se pkt. 4.4). Indgivelse af

protrombin-kompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Ophævelse af apixabans farmakodynamiske effekt, påvist ved ændringer i analysen for trombindannelse, var evident i slutningen af infusionen og nåede baseline-værdier inden for 4 timer efter påbegyndelse af 4 faktor PCC-infusion over 30 minutter hos raske forsøgspersoner. Der er dog ingen klinisk erfaring med brug af 4 faktor PCC-lægemidler til at stoppe blødning hos personer, som har fået apixaban. Der er aktuelt ingen erfaring med brugen af rekombinant faktor VIIa til personer i behandling med apixaban. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af responset på behandlingen af blødningen.

Hvor det er muligt, bør det overvejes at konsultere en koagulationseksperter i tilfælde af major blødninger.

Hæmodialyse reducerede apixabans AUC med 14% hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD), når 5 mg apixaban som enkeltdosis blev administreret oralt. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hæmmere, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apixaban er en potent, oral, reversibel, direkte og yderst selektiv faktor Xa-hæmmer. Antitrombin III er ikke nødvendig for antitrombotisk aktivitet. Apixaban hæmmer frit og fibrinbundet faktor Xa samt protrombinaseaktivitet. Apixaban har ingen direkte effekt på trombocyttaggregationen, men hæmmer indirekte trombocyttaggregationen induceret af trombin. Ved at hæmme faktor Xa forhindrer apixaban dannelsen af trombin og udviklingen af tromber. Prækliniske forsøg med apixaban i dyremodeller har vist en antitrombotisk effekt som led i forebyggelsen af arteriel- og venøs trombose ved doser der bevarede hæmostase.

Farmakodynamiske virkninger

De farmakodynamiske virkninger af apixaban afspejler virkningsmekanismen (FXa-hæmning). Som et resultat af FXa-hæmningen forlænger apixaban koagulationstiden (protrombintiden (PT), INR og den aktiverede partielle tromboplastintid (aPPT)). Ændringerne i koagulationstests ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til vurdering af apixabans farmakodynamiske effekt. I analysen for trombindannelse reducerede apixaban endogent trombinpotentialer, som er en målestok for trombindannelse i humant plasma.

Apixaban udviser også anti-faktor Xa-aktivitet, afspejlet ved reduktion i faktor Xa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti faktor Xa-prøvesæt; resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige prøvesæt. Der foreligger kun data fra kliniske forsøg for Rotachrom[®] Heparin kromogen analysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en tæt direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af apixaban, som når de maksimale værdier på tidspunktet for apixabans maksimale plasmakoncentrationer. Sammenhængen mellem apixabans plasmakoncentration og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmelsesvis lineær over et bredt dosisinterval for apixaban.

Tabel 3 viser den forventede eksponering ved steady state og anti-faktor Xa-aktivitet. Hos patienter med non-valvulær atrieflimren, der tager apixaban til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,7 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter, der tager apixaban til behandling af DVT og LE eller forebyggelse af recidiverende DVT og LE, viser resultaterne et udsving på mindre end 2,2 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration.

Tabel 3: Forventet eksponering ved steady state og anti-faktor Xa-aktivitet				
	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet max (IE/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivitet min (IE/ml)
Median [5., 95. percentil]				
<i>Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: NVAF</i>				
2,5 mg to gange dagligt*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg to gange dagligt	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTEt)</i>				
2,5 mg to gange dagligt	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg to gange dagligt	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg to gange dagligt	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*Dosisjusteret population baseret på 2 af 3 dosisreduktionskriterier i ARISTOTLE-studiet.

Selv om behandling med apixaban ikke kræver rutinemæssig kontrol af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i særlige situationer, hvor kendskabet til eksponeringen til apixaban kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF)

I alt 23.799 patienter blev randomiseret i det kliniske program (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) herunder 11.927 randomiseret til apixaban. Programmet var tilrettelagt med henblik på at påvise apixabans virkning og sikkerhed til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) og en eller flere risikofaktorer såsom:

- tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack (TIA)
- alder \geq 75 år
- hypertension
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvigt (NYHA_klasse \geq II)

ARISTOTLE-studiet

I ARISTOTLE-studiet blev i alt 18.201 patienter randomiseret til dobbeltblind behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt til udvalgte patienter [4,7%], se pkt. 4.2) eller warfarin (ønsket INR-område 2,0-3,0), patienterne fik det aktive stof i studiet i gennemsnitligt 20 måneder. Gennemsnitsalderen var 69,1 år, gennemsnitlig CHADS₂ score var 2,1 og 18,9% af patienterne havde haft forudgående apopleksi eller TIA.

I studiet var apixaban statistisk signifikant overlegen på det primære endepunkt for forebyggelse af apopleksi (hæmoragisk eller iskæmisk) og systemisk emboli (se Tabel 4) sammenlignet med warfarin.

Tabel 4: Effektparametre hos patienter med atrieflimren i ARISTOTLE-studiet

	Apixaban N=9.120 n (%/år)	Warfarin N=9.081 n (%/år)	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
Apopleksi eller systemisk emboli	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Apopleksi				
Iskæmisk eller uspecificeret	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hæmoragisk	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systemisk emboli	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Hos patienter randomiseret til warfarin var gennemsnitstid i terapeutisk interval (TTI) (INR 2-3) 66%.

Apixaban gav en reduktion af apopleksi og systemisk emboli sammenlignet med warfarin på tværs af de forskellige niveauer af center TTI; i den højeste kvartil af TTI i forhold til center var hazard ratio for apixaban versus warfarin 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Sekundære endepunkter for major blødning og mortalitet uanset årsag blev testet i en præspecificeret hierarkisk teststrategi for at kontrollere for den generelle type 1-fejl i studiet. Der blev også opnået statistisk signifikant fordel på de sekundære endepunkter for både major blødning og død uanset årsag (se Tabel 5). Med forbedret monitorering af INR mindskes de observerede fordele ved apixaban i forhold til warfarin med hensyn til død uanset årsag.

Tabel 5: Sekundære endepunkter hos patienter med atrieflimren i ARISTOTLE-studiet

	Apixaban N = 9.088 n (%/år)	Warfarin N = 9.052 n (%/år)	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
Blødningsresultater				
Major*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Dødelig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniel	52 (0,33)	122 (0,80)		
Større + 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 uanset årsag	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Myokardieinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Major blødning defineret iht. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterier.

[†]Klinisk relevant ikke- alvorlig blødning

Den samlede frekvens af afbrudt behandling på grund af bivirkninger relateret til behandlingen var 1,8% for apixaban og 2,6% for warfarin i ARISTOTLE-studiet.

Effekt for præspecificerede undergrupper, inklusiv CHADS₂ score, alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA og diabetes, var sammenlignelige med resultaterne for den samlede population, der deltog i forsøget.

Incidensen af ISTH større gastrointestinal blødning (inklusiv øvre gastrointestinal, nedre gastrointestinal og rektal blødning) var 0,76%/år med apixaban og 0,86%/år med warfarin.

Resultaterne for major blødning i de præspecificerede undergrupper herunder CHADS₂ score, alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA og diabetes var sammenlignelige med resultatet for den samlede population i dette forsøg.

AVERROES-studiet

I AVERROES studiet blev i alt 5.598 patienter, som af investigatorerne blev bedømt som uegnede til VKA, randomiseret til behandling med apixaban 5 mg to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt hos udvalgte patienter [6,4%], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA blev givet som én daglig dosis på 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) eller 324 mg (6,6%) efter investigatorernes skøn. Patienter fik det aktive stof i studiet i gennemsnitlig 14 måneder. Gennemsnitsalderen var 69,9 år, gennemsnitlig CHADS₂-score var 2,0, og 13,6% af patienterne havde tidligere haft apopleksi eller TIA.

De mest almindelige årsager til uegnethed til VKA-behandling i AVERROES studiet omfattede: ude af stand til/vil sandsynligvis ikke kunne opnå INR'er med nødvendige intervaller (42,6%), patient afslog behandling med VKA (37,4%), CHADS₂ score = 1 og lægen frarådede VKA (21,3%), patient vil muligvis ikke være i stand til at følge patientvejledningen for VKA-lægemidler (15,0%) og problemer/forventede problemer med at komme i kontakt med patienten i tilfælde af akut dosisændring (11,7%).

AVERROES blev afbrudt tidligt i forløbet efter anbefaling af den uafhængige datamonitoreringskomite (the Independent Data Monitoring Committee) på grund af klart bevis for reduktion af apopleksi og systemisk emboli med en acceptabel sikkerhedsprofil.

Den samlede frekvens af afbrudt behandling på grund af bivirkninger relateret til behandlingen var 1,5% for apixaban og 1,3% for ASA i AVERROES studiet.

I studiet var apixaban statistisk signifikant overlegen på det primære endepunkt for forebyggelse af apopleksi (hæmoragisk, iskæmisk eller uspecificeret) og systemisk emboli (se Tabel 6) sammenlignet med ASA.

Tabel 6: Vigtigste effektparametre hos patienter med atrieflimren i AVERROES studiet

	Apixaban N = 2.807 n (%/år)	ASA N = 2.791 n (%/år)	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
Apopleksi eller systemisk emboli*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Apopleksi				
Iskæmisk eller uspecificeret	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hæmoragisk	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systemisk emboli	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Apopleksi, systemisk emboli, MI eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Myokardieinfarkt	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 uanset årsag†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Vurderet ved sekventiel teststrategi udviklet for at kontrollere for den generelle type I-fejl i studiet.

† Sekundært endepunkt.

Der var ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af major blødning mellem apixaban og ASA (se Tabel 7).

Tabel 7: Blødningshændelser hos patienter med atrieflimren i AVERROES-studiet

	Apixaban N = 2.798 n(%/år)	ASA N = 2.780 n (%/år)	Hazard ratio (95%CI)	p-værdi
Major*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Dødelig, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranielt, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Major + 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
------	-------------	------------	-------------------	--------

*Major blødning defineret ifølge International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterier.

†Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

NVAF-patienter med AKS og/eller som har fået foretaget PCI

I AUGUSTUS, et åbent, randomiseret, kontrolleret forsøg med et 2 x 2 faktorielt design, blev der inkluderet 4.614 patienter med NVAF, som havde AKS (43%) og/eller fik foretaget PCI (56%). Alle patienter fik baggrundsbehandling med en P2Y12-hæmmer (clopidogrel: 90,3%) ordineret i henhold til lokal standardbehandling.

Patienterne blev randomiseret op til 14 dage efter AKS og/eller PCI til enten apixaban 5 mg to gange dagligt (2,5 mg to gange dagligt, hvis to eller flere af kriterierne for dosisreduktion var opfyldt; 4,2% fik lavere dosis) eller VKA og til enten ASA (81 mg en gang dagligt) eller placebo. Gennemsnitsalderen var 69,9 år, 94% af de randomiserede patienter havde en CHA2DS2-VASc-score > 2, og 47% havde en HAS-BLED-score > 3. For patienter randomiseret til VKA var andelen af tid i terapeutisk interval (TTI) (INR 2-3) 56%, med 32% af tiden under TTI og 12% over TTI.

Det primære formål med AUGUSTUS var at vurdere sikkerheden, med det primære endepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning. I sammenligningen mellem apixaban og VKA forekom det primære sikkerhedsendepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning måned 6 hos 241 (10,5%) og 332 (14,7%) patienter i henholdsvis apixabangruppen og VKA-gruppen (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; 2-sidet p<0,0001 for non-inferioritet og p<0,0001 for superioritet). For VKA viste yderligere analyser, der brugte undergrupper ud fra TTI, at den højeste forekomst af blødning var forbundet med den laveste kvartil af TTI. Forekomsten af blødning var sammenlignelig for apixaban og den højeste kvartil af TTI.

I sammenligningen mellem ASA og placebo forekom det primære sikkerhedsendepunkt ISTH alvorlig blødning eller CRNM-blødning måned 6 hos 367 (16,1%) og 204 (9,0%) patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebo-gruppen (HR=1,88, 95% CI: 1,58; 2,23; 2-sidet p<0,0001).

Specifikt forekom alvorlig blødning eller CRNM-blødning hos 157 (13,7%) og 84 (7,4%) apixabanbehandlede patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebo-gruppen. Hos VKA-behandlede patienter forekom alvorlig blødning eller CRNM-blødning hos 208 (18,5%) og 122 (10,8%) patienter i henholdsvis ASA-gruppen og placebo-gruppen.

Andre effekter af behandlingen blev vurderet som et sekundært forsøgsformål med sammensatte endepunkter.

I sammenligningen mellem apixaban og VKA forekom det sammensatte endepunkt af dødsfald eller genindlæggelse hos 541 (23,5%) og 632 (27,4%) patienter i henholdsvis apixaban- og VKA-gruppen. Det sammensatte endepunkt af dødsfald eller iskæmisk hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt, stenttrombose eller akut revaskularisering) forekom hos 170 (7,4%) og 182 (7,9%) patienter i henholdsvis apixaban- og VKA-gruppen.

I sammenligningen mellem ASA og placebo forekom det sammensatte endepunkt af dødsfald eller genindlæggelse hos 604 (26,2%) og 569 (24,7%) patienter i henholdsvis ASA- og placebo-gruppen. Det sammensatte endepunkt af dødsfald eller iskæmisk hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt, stenttrombose eller akut revaskularisering) forekom hos 163 (7,1%) og 189 (8,2%) patienter i henholdsvis ASA- og placebo-gruppen.

Patienter, der gennemgår kardiovertering

EMANATE, et åbent multicenterstudie, inkluderede 1.500 patienter, som enten var oral antikoagulant-naive eller forudbehandlet mindre end 48 timer og med planlagt kardiovertering for NVAF.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til apixaban eller til heparin og/eller VKA til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser. Der blev udført elektrisk og/eller farmakologisk kardiovertering efter mindst 5 doser af 5 mg apixaban to gange dagligt (eller 2,5 mg to gange dagligt til udvalgte patienter (se pkt. 4.2)) eller mindst 2 timer efter en støddosis på 10 mg (eller en støddosis på 5 mg til udvalgte

patienter (se pkt. 4.2)), hvis tidligere kardiovertering var nødvendig. I apixaban-gruppen fik 342 patienter en støddosis (331 patienter fik en dosis på 10 mg, og 11 patienter fik en dosis på 5 mg).

Der var ingen slagtilfælde (0%) i apixaban-gruppen (n = 753), og 6 (0,80%) slagtilfælde i heparin- og/eller VKA-gruppen (n = 747; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64). Død uanset årsag forekom hos 2 patienter (0,27%) i apixaban-gruppen og 1 patient (0,13%) i heparin- og/eller VKA-gruppen. Der blev ikke rapporteret hændelser om systemisk emboli.

Major blødning og CRNM-blødningshændelser opstod hos henholdsvis 3 (0,41%) og 11 (1,50%) patienter i apixaban-gruppen sammenlignet med 6 (0,83%) og 13 (1,80%) patienter i heparin- og/eller VKA-gruppen.

Dette eksplorative studie viste sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem apixaban- og heparin- og/eller VKA-behandlingsgrupperne i forbindelse med kardiovertering.

Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTE)

Det kliniske program (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) var designet til at påvise apixabans virkning og sikkerhed ved behandling af DVT og/eller LE (AMPLIFY), og ved langvarig behandling ved forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter 6 til 12 måneders antikoagulationsbehandling ved DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studier var randomiserede, parallel-gruppe, dobbeltblinde, multinationale forsøg med patienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de vigtigste sikkerhed- og virkningsendepunkter blev vurderet af en uafhængig, blindet komite.

AMPLIFY-STUDIET

I AMPLIFY-studiet blev ialt 5.395 patienter randomiseret til behandling med apixaban 10 mg oralt to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af apixaban 5 mg oralt to gange dagligt i 6 måneder eller til enoxaparin 1 mg/kg subkutan to gange dagligt i mindst 5 dage (indtil $INR \geq 2$) og warfarin (målinterval for INR 2,0-3,0) oralt i 6 måneder.

Gennemsnitsalderen var 56,9 år, og 89,8% af de randomiserede patienter havde uprovokerede VTE-hændelser. Patienter randomiseret til warfarin var gennemsnitlig 60,9% af tiden i terapeutisk interval (INR 2,0-3,0). Apixaban viste en reduktion af recidiverende symptomatisk VTE eller VTE-relateret død på tværs af de forskellige niveauer af center-TTI; for centre i den højeste kvartil af TTI var den relative risiko for apixaban versus enoxaparin/warfarin 0,79 (95% CI 0,39-1,61).

I studiet blev apixaban vist non-inferior til enoxaparin/warfarin i det sammensatte primære endepunkt af bekræftet recidiverende symptomatisk VTE (ikke-dødelig DVT eller ikke-dødelig LE) eller VTE-relateret død (se tabel 8).

Tabel 8: Effekteresultater i AMPLIFY-studiet

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparin/warfari n N=2.635 n (%)	Relativ risiko (95% CI)
VTE eller VTE-relateret 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-relateret død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uanset årsag	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE eller kardiovaskulær-relateret død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-relateret død eller major blødninger	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

*Non-inferior sammenlignet med enoxaparin/warfarin ($p < 0,0001$)

Apixabans virkning ved initial behandling af VTE var den samme blandt patienter, som blev behandlet for LE [relativ risiko 0,9; 95% CI (0,5-1,6)] eller DVT [relativ risiko 0,8; 95% CI (0,5-1,3)]. Virkningen på tværs af undergrupper, herunder alder, køn, body mass index (BMI), nyrefunktion, omfang af LE-indeks, placering af DVT-trombose og tidligere parenteral heparin, var generelt ens.

Det primære sikkerhedsendepunkt var major blødning. I studiet var apixaban statistisk superior til enoxaparin/warfarin i det primære sikkerhedsendepunkt [relativ risiko 0,31; 95% konfidensinterval (0,17-0,55), $p < 0,0001$] (se tabel 9).

Tabel 9: Blødningsresultater i AMPLIFY-studiet

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparin/warfari n N=2.689 n (%)	Relativ risiko (95% CI)
Major	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Major + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Minor	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)

Bekræftet major blødning og CRNM-blødning ved ethvert anatomisk sted var generelt lavere i apixaban-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin gruppen. Bekræftet ISTH major gastrointestinal blødning forekom hos 6 (0,2%) af de apixaban-behandlede patienter og hos 17 (0,6%) af de enoxaparin/warfarin-behandlede patienter.

AMPLIFY EXT STUDIET

I AMPLIFY-EXT-studiet blev i alt 2.482 patienter randomiseret til behandling med apixaban 2,5 mg oralt to gange dagligt, apixaban 5 mg oralt to gange dagligt eller placebo i 12 måneder efter at have afsluttet 6 til 12 måneders initial antikoagulationsbehandling. Af disse deltog 836 patienter (33,7%) i AMPLIFY-studiet, inden de indgik i AMPLIFY-EXT-studiet. Gennemsnitsalderen var 56,7 år, og 91,7% af de randomiserede patienter havde uprovokerede VTE-hændelser.

I studiet var begge apixabandoser statistisk superior til placebo i det primære endepunkt symptomatisk, recidiverende VTE (ikke-dødelig DVT eller ikke-dødelig LE) eller død uanset årsag (se tabel 10).

Tabel 10: Effektræsultater i AMPLIFY-EXT-studiet

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativ risiko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Recidiverende VTE eller død uanset årsag	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 uanset årsag	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidiverende VTE eller eksisterende VTE eller VTE-relateret død	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidiverende VTE eller kardiovaskulær-relateret død	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Ikke-dødelig DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Ikke-dødelig LE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-relateret død	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p < 0,0001

* For patienter med mere end én hændelse, som bidrog til det sammensatte endepunkt, blev kun den første hændelse rapporteret (f.eks. hvis en forsøgsperson oplevede både DVT og herefter LE, blev kun DVT rapporteret)

[†] De enkelte forsøgspersoner kunne opleve mere end én hændelse og være repræsenteret i begge klassifikationer

Apixabans effekt ved forebyggelse af recidiv af VTE blev opretholdt på tværs af undergrupperne, herunder alder, køn, BMI og nyrefunktion.

Det primære sikkerhedsendepunkt var major blødning i behandlingsperioden. I studiet var incidensen af major blødning for begge apixaban-doser ikke statistisk forskellig fra placebo. Der var ingen

statistisk signifikant forskel i incidensen af major + CRNM, minor og alle blødninger mellem behandlingsgrupperne, der fik apixaban 2,5mg dagligt og placebo (se tabel 11).

Tabel 11: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studiet

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativ risiko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg versus placebo	Apix 5,0 mg versus placebo
		n (%)			
Major	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Major + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minor	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)

Bekræftet ISTH større gastrointestinal blødning forekom hos 1 (0,1%) af de apixaban-behandlede patienter, som fik dosen på 5 mg dagligt, hos ingen af patienterne, som fik dosen på 2,5 mg dagligt og hos 1 (0,1%) af patienterne, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med apixaban i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med venøs og arteriel emboli og trombose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed for apixaban er ca. 50 % ved en dosis på op til 10 mg. Apixaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 3-4 timer efter indtagelsen af tabletten. Indtagelse af mad påvirker ikke apixabans AUC eller C_{max} efter en dosis på 10 mg. Apixaban kan tages sammen med eller uden mad.

Apixabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær med dosisproportionale stigninger i eksponeringen til apixaban ved doser op til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg apixaban ses en faldende biotilgængelighed forårsaget af opløsningsbegrænset absorption. Variationen i apixabans eksponeringsparameter er lav til moderat på ca. 20 % CV og ca. 30 % CV for henholdsvis den intra-individuelle og inter-individuelle variation.

Efter oral administration af 10 mg apixaban som 2 knuste 5 mg tabletter opløst i 30 ml vand var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen efter oral administration af 2 hele 5 mg tabletter. Efter oral administration af 10 mg apixaban som 2 knuste 5 mg tabletter med 30 g æblemos var C_{max} og AUC henholdsvis 21% og 16% lavere sammenlignet med administration af 2 hele 5 mg tabletter. Den nedsatte eksponering anses ikke for klinisk relevant.

Efter administration af en knust 5 mg apixaban tablet opløst i 60 ml 5% glucose i vand og indgivet via nasogastrisk sonde var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen observeret i andre kliniske studier med raske forsøgspersoner, der fik en 5 mg apixaban-tablet som oral enkeltdosis.

På grund af apixabans forudsigelige dosisproportionelle farmakokinetiske profil er resultaterne for biotilgængelighed fra de udførte studier også gældende ved lavere apixaban-doser.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos mennesker er ca. 87 %. Fordelingsvolumen (V_{ss}) er ca. 21 l.

Biotransformation og elimination

Apixaban har flere udskillelsesveje. Af en apixaban-dosis administreret til mennesker bliver ca. 25 % udskilt som metabolitter, hvoraf det meste bliver udskilt med fæces. Den renale udskillelse af apixaban er på ca. 27 % af total clearance. I kliniske og non-kliniske forsøg er det endvidere set at apixaban udskilles via galden og gennem intestinalekskretion.

Apixaban har en total clearance på ca. 3,3 liter/time og en halveringstid på ca. 12 timer.

Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved O-demetylering og hydroxylering af 3-oxopiperidinyl-delen. Apixaban metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4/5 og i mindre grad via CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Uomdannet apixaban er den primære aktive substans i humant plasma, idet der ikke findes nogen aktive cirkulerende metabolitter. Apixaban er et substrat for transportproteinerne P-gp og brystcancer-resistensprotein (BCRP).

Ældre

Ældre patienter (over 65 år) havde højere plasmakoncentrationer end yngre patienter, idet deres gennemsnitlige AUC-værdier var cirka 32 % højere uden nogen forskel i C_{max} .

Nedsat nyrefunktion

Der var ingen påvirkning af nedsat nyrefunktion på den maksimale koncentration af apixaban. Stigning i eksponeringen til apixaban var korreleret til reduktionen i nyrefunktionen (vurderet ved måling af kreatininclearance). Hos personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min.), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min.) og svært (kreatininclearance 15-29 ml/min.) nedsat nyrefunktion sås en stigning i plasmakoncentrationerne af apixaban (AUC) på henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med personer med normal kreatininclearance. Nedsat nyrefunktion havde ingen indflydelse på forholdet mellem apixabans plasmakoncentrationer og anti-FXa-aktiviteten.

Hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD) blev apixabans AUC øget med 36%, når 5 mg apixaban som enkeltdosis blev administreret umiddelbart efter hæmodialyse, sammenlignet med AUC hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Hæmodialyse, som blev påbegyndt to timer efter administration af en enkelt dosis apixaban på 5 mg, reducerede apixabans AUC med 14% hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, hvilket svarer til en dialyseclearance for apixaban på 18 ml/min. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

Nedsat leverfunktion

I et forsøg, hvor 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A score 5 (n = 6) og score 6 (n = 2)), og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B score 7 (n = 6) og score 8 (n = 2)), blev sammenlignet med 16 raske forsøgspersoner, blev der ikke set nogen ændring i farmakokinetik og farmakodynamik ved engangsdosering af apixaban 5 mg hos patienter med nedsat leverfunktion. Ændringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignelige mellem gruppen af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion og gruppen af raske forsøgspersoner.

Køn

Eksponering til apixaban var ca. 18 % højere hos kvinder end hos mænd.

Etnisk oprindelse og race

Resultater fra fase I-forsøg viste ingen tydelige forskelle mellem hvide/kaukasiske, asiater og sorte/afroamerikanske patienter, hvad angår apixabans farmakokinetik. Fund fra en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter, som fik apixaban stemmer generelt overens med resultater fra fase I-forsøget.

Legemsvægt

Sammenlignet med eksponering til apixaban hos personer med legemsvægt på 65-85 kg, sås en ca. 30 % lavere eksponering hos personer med legemsvægt på > 120 kg, og ved legemsvægt på < 50 kg sås en ca. 30 % højere eksponering.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem apixabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (0,5-50 mg). Forholdet mellem plasmakoncentrationen af apixaban og anti-Faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet ved en lineær model. Resultaterne af PK/PD-forholdet hos patienter er i overensstemmelse med resultatet hos raske forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet og udvikling og toksicitet hos unge.

De mest betydningsfulde effekter i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser var relateret til apixabans farmakodynamiske virkning på blodkoagulationsparametre. I toksicitetsstudier blev der påvist ringe eller ingen øget blødningstendens. Da dette imidlertid kan skyldes en lavere sensitivitet hos de præ-kliniske arter sammenlignet med mennesker, bør dette resultat tolkes med forsigtighed, når det ekstrapoleres til mennesker.

I rottemælk blev der set et højt mælk/maternal plasma-ratio (C_{max} omkring 8, AUC omkring 30), hvilket muligvis skyldes aktiv transport til modermælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Lactose
Mikrokrystalinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVdC-aluminiumblistre fås med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmovertrukne tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumblistre fås med perforerede enhedsdosisblistre á 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmovertrukket tablet.

HDPE-beholder med børnesikret/gevindskåret polypropylen-låg med 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, der forventes at udskrive apixaban, får udleveret følgende undervisningsmateriale:

- Produktresumé
- Ordinationsvejledning
- Patientinformationskort

Hovedelementerne af ordinationsvejledningen:

- Oplysninger om populationer med potentiel højere blødningsrisiko
- Anbefalede doser og anbefalinger til dosering ved de forskellige indikationer
- Anbefalinger til dosisjustering hos risikogrupper, herunder patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion
- Vejledning om skift fra eller til behandling med Apixaban Accord
- Vejledning vedr. kirurgi eller invasive indgreb og midlertidig seponering
- Behandling af overdosering og blødning
- Brug af koagulationstest og deres fortolkning
- At alle patienter skal have udleveret et patientinformationskort og rådgives om:
 - Tegn eller symptomer på blødning og hvornår man skal søge hjælp hos sundhedspersonalet
 - Vigtigheden af medicin efterlevelse
 - Nødvendigheden af altid at have patientinformationskortet på sig
 - Nødvendigheden af at oplyse sundhedspersonalet om, at man tager Apixaban Accord, hvis man skal have foretaget kirurgiske eller invasive indgreb.

Hovedelementerne af patientinformationskortet:

- Tegn eller symptomer på blødning og hvornår man skal søge hjælp hos sundhedspersonalet.
- Vigtigheden af medicin efterlevelse
- Nødvendigheden af altid at have patientinformationskortet på sig
- Nødvendigheden af at oplyse sundhedspersonalet om, at man tager Apixaban Accord, hvis man skal have foretaget kirurgiske eller invasive indgreb.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENHEDSPAKNING 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL ENHEDSPAKNING 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter
apixaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENHEDSPAKNING 5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mg fillovertrukne tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukket tablet indeholder 5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Fillovertrukket tablet

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL ENHEDSPAKNING 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mg tabletter
apixaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENHEDSPAKNING MED ENHEDSDOSISBLISTER 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

10 x 1 filmovertrukket tablet
20 x 1 filmovertrukket tablet
28 x 1 filmovertrukket tablet
56 x 1 filmovertrukket tablet
60 x 1 filmovertrukket tablet
100 x 1 filmovertrukket tablet
168 x 1 filmovertrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENHEDSDOSISBLISTER 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter
apixaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENHEDSPAKNING MED ENHEDSDOSISBLISTER 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mg filmovertrukne tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

10 x 1 filmovertrukket tablet
20 x 1 filmovertrukket tablet
28 x 1 filmovertrukket tablet
56 x 1 filmovertrukket tablet
60 x 1 filmovertrukket tablet
100 x 1 filmovertrukket tablet
168 x 1 filmovertrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENHEDSDOSISBLISTER 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 5 mg tabletter
apixaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL PAKNING MED BEHOLDER 2,5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apixaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
200 filmovertrukne tabletter
1.000 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Apixaban Accord 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER 2,5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 2,5 mg tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
200 filmovertrukne tabletter
1.000 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Apixaban Accord 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL PAKNING MED BEHOLDER 5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mg filmovertrukne tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
200 filmovertrukne tabletter
1.000 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER 5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apixaban Accord 5 mg tabletter
apixaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg apixaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
200 filmovertrukne tabletter
1.000 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

PATIENTINFORMATIONSKORT

Apixaban Accord (apixaban)

Patientinformationskort

Hav altid dette kort på dig

Vis kortet til apotekspersonalet, tandlægen eller til andre sundhedspersoner, der behandler dig.

Jeg er i blodfortyndende behandling med Apixaban Accord (apixaban) for at forebygge blodpropper

Du skal udfylde disse felter eller bede din læge om at gøre det

Navn:

Fødselsdato:

Indikation:

Dosis: mg to gange dagligt

Lægens navn:

Lægens telefonnummer:

Oplysninger til patienten

- Husk at tage Apixaban Accord regelmæssigt som anvist. Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den så snart du kommer i tanke om det og forsætte behandlingen som normalt.
- Stop ikke med at tage Apixaban Accord uden først at tale med lægen, da du har risiko for at få et slagtilfælde eller få andre komplikationer.
- Apixaban Accord forebygger blodpropper ved at fortynde dit blod. Dette kan imidlertid øge risikoen for blødninger.
- Tegn og symptomer på blødning omfatter blå mærker eller blødning under huden, tjærefarvet afføring, blod i urinen, næseblod, svimmelhed, træthed, bleghed eller svaghedsfølelse, pludselig kraftig hovedpine, ophostning eller opkastning af blod.
- Hvis blødningen ikke holder op af sig selv, **skal du straks søge lægehjælp**.
- Hvis du skal opereres eller have foretaget andre indgreb, skal du fortælle lægen, at du tager Apixaban Accord.

Oplysninger til sundhedspersonalet

- Apixaban Accord (apixaban) er et oralt antiokoagulans, der virker ved direkte selektiv hæmning af faktor Xa.
- Apixaban Accord kan øge risikoen for blødning. I tilfælde af major blødning, skal det straks seponeres.
- Behandling med Apixaban Accord kræver ikke rutinemæssig monitorering af eksponering. En kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa kan være nyttig i særlige situationer, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (protrombintid (PT), international normaliseret ratio (INR) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) frarådes) – se produktresuméet.
- Et middel til at reversere anti-faktor Xa-aktiviteten af apixaban er tilgængeligt.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Apixaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter apixaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Apixaban Accord til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Apixaban Accord
3. Sådan skal De tage Apixaban Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Apixaban Accord indeholder det aktive stof apixaban og tilhører en gruppe medicin, som kaldes blodfortyndende medicin. Denne medicin medvirker til at forebygge blodpropper ved at blokere Faktor Xa, som er en vigtig komponent i dannelsen af blodpropper.

Apixaban Accord anvendes til voksne:

- til at forebygge blodpropper (dyb venetrombose [DVT]) efter en knæ- eller hofteoperation. Efter en operation i hoften eller knæet kan De have en større risiko for at udvikle blodpropper i blodårerne i benene. Dette kan medføre, at benene svulmer op med eller uden smerter. Hvis en blodprop bevæger sig fra benet til lungerne, kan det medføre åndenød med eller uden brystmerter. Denne tilstand (blodprop i lungen) kan være livstruende og kræver omgående lægehjælp.
- til at forebygge blodpropper i hjertet hos patienter med uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) og mindst en yderligere risikofaktor. En blodprop kan rive sig løs, vandre op til hjernen og forårsage et slagtilfælde eller vandre til andre organer, hvor den forhindrer blodtilstrømningen til det pågældende organ (kaldes også systemisk emboli). Et slagtilfælde kan være livsfarligt og kræver øjeblikkelig lægehjælp.
- til at behandle blodpropper i blodårerne i benene (dyb venetrombose) og i blodårerne i lungerne (lungeemboli) samt til at forebygge, at der opstår nye blodpropper i blodårerne i ben og/eller lunger.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Apixaban Accord

Tag ikke Apixaban Accord:

- hvis De er **allergisk** over for apixaban eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Apixaban Accord (angivet i afsnit 6).
- hvis De **bløder kraftigt**
- hvis De har en **organsygdom**, der øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. **aktiv eller nylig sår** i maven eller tarmene, **nylig hjerneblødning**).
- hvis De lider af en **leversygdom**, som medfører øget risiko for blødning (hepatisk koagulationssygdom)
- hvis De **tager medicin til forebyggelse af blodpropper** (f.eks. warfarin, rivaroxaban, dabigatran eller heparin), medmindre De skal skifte til anden blodfortyndende behandling, hvis De har et drop i en vene eller arterie, og De får heparin gennem droppet for at holde venen/arterien åben, eller hvis De har fået indsat en slange i en blodåre (kateterablation) for at behandle en uregelmæssig hjerterytme (arytmi).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før De tager Apixaban Accord:

- hvis De har **øget risiko for blødning**, som f.eks.
 - **blødningsforstyrrelser**, herunder tilstande med nedsat blodplade-aktivitet
 - **meget højt blodtryk**, som ikke er reguleret med medicin
 - hvis De er ældre end 75 år
 - hvis De vejer 60 kg eller derunder
- hvis De har **alvorlig nyresygdom eller hvis De er i dialyse**
- hvis De har **leversygdom eller tidligere har haft leversygdom**
Dette lægemiddel vil blive anvendt med forsigtighed til patienter med tegn på ændringer i leverfunktionen.
- **hvis De har fået lagt kateter eller fået injektion i rygsøjlen** (en epidural injektion til bedøvelse eller smertelindring), vil lægen fortælle Dem, at De først skal tage dette lægemiddel 5 timer eller længere efter kateteret er fjernet
- hvis De har en **kunstig hjerteklap**
- hvis Deres læge har konstateret, at Deres blodtryk er ustabil
- hvis anden behandling eller operation til fjernelse af blodproppen i Deres lunger er planlagt.

Vær ekstra forsigtig med at tage Apixaban Accord

- hvis De ved, at De har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper). I så fald skal De sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Hvis De skal gennemgå en operation eller undersøgelse, som kan medføre blødning, vil Deres læge muligvis bede Dem om midlertidigt at stoppe med at tage denne medicin i en kort periode. Hvis De ikke er sikker på, om en undersøgelse kan medføre blødning, skal De spørge lægen.

Børn og unge

Dette lægemiddel kan ikke anbefales til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Apixaban Accord

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Visse lægemidler kan øge virkningen af Apixaban Accord, og andre kan nedsætte virkningen. Lægen vil beslutte, om De skal behandles med Apixaban Accord, når De tager disse lægemidler, og hvor tæt De skal holdes under observation.

Følgende lægemidler kan øge virkningen af Apixaban Accord og øge risikoen for uønsket blødning:

- visse former for **medicin mod svampeinfektioner** (f.eks. ketoconazol)
- visse former for **virushæmmende medicin mod HIV/AIDS** (f.eks. ritonavir)
- anden **medicin til forebyggelse af blodpropper** (f.eks. enoxaparin)
- **betændelseshæmmende** eller **smertestillende medicin** (f.eks. acetylsalicylsyre eller naproxen). De kan især have en øget risiko for blødning, hvis De er over 75 år og tager acetylsalicylsyre.
- **medicin mod for højt blodtryk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)
- **antidepressiv medicin** (såkaldte **selektive serotoningenoptagelseshæmmere** eller **serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere**).

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Apixaban Accord til at forebygge blodpropper:

- **medicin til forebyggelse af epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin)
- **perikum** (et naturlægemiddel som bruges mod depression)
- **medicin til behandling af tuberkulose eller andre infektioner** (f.eks. rifampicin).

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Virkningen af Apixaban Accord under graviditet og på det ufødte barn kendes ikke. De bør ikke tage dette lægemiddel, hvis De er gravid. **Kontakt straks Deres læge**, hvis De bliver gravid under behandlingen med dette lægemiddel.

Det vides ikke, om Apixaban Accord passerer over i modermælken. Spørg Deres læge, sundhedspersonalet eller apoteket til råds, før De tager denne medicin, mens De ammer. De vil råde Dem til enten at holde op med at amme, eller til ikke at tage dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Apixaban Accord har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Apixaban Accord indeholder lactose (en type sukker) og natrium

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Apixaban Accord

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Dosis

Tabletten synkes med vand. Apixaban Accord kan tages med eller uden mad.

Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag for at få den bedste virkning af behandlingen.

Hvis De har svært ved at sluge tabletten hel, kan De tale med Deres læge om andre måder at tage Apixaban Accord. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller 5% glucose i vand eller æblejuice eller æblemos lige inden, De tager den.

Sådan knuser De tabletterne:

- Knus tabletterne i en morter eller med den konvekse side af en ske på en tallerken.
- Hæld omhyggeligt al pulveret over i en passende beholder og bland det med lidt vand, f.eks. 30 ml (2 spiseskefuld), eller en af de andre ovennævnte væsker for at lave blandingen.
- Drik blandingen.
- Skyl pistilen og morteren, eller skeen og tallerkenen, og beholderen med lidt vand eller en af de andre væsker (f.eks. 30 ml) og drik væsken.

Hvis det er nødvendigt, kan lægen også give Dem den knuste Apixaban Accord-tablet blandet i 60 ml vand eller 5% glucose i vand gennem en sonde i næsen.

Tag Apixaban Accord som anvist til behandling af følgende:

Til at forebygge blodpropper efter knæ- eller hofteoperation.

Den anbefalede dosis er 1 Apixaban Accord 2,5 mg tablet to gange dagligt, for eksempel 1 om morgenen og 1 om aftenen.

Tag den første tablet 12-24 timer efter operationen.

Hvis De har gennemgået en større **hofte**operation, skal De sædvanligvis tage tabletterne i 32-38 dage. Hvis De har gennemgået en større **knæ**operation, skal De sædvanligvis tage tabletterne i 10-14 dage.

Til at forebygge blodpropper i hjertet hos patienter med uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) og mindst en yderligere risikofaktor.

Den anbefalede dosis er en Apixaban Accord **5 mg** tablet to gange dagligt.

Den anbefalede dosis er en Apixaban Accord **2,5 mg** tablet to gange dagligt, hvis:

- De har **svært nedsat nyrefunktion**
- **To eller flere af følgende punkter gælder for Dem:**
 - Deres blodprøver tyder på, at De har nedsat nyrefunktion (Deres serumkreatinin-tal er 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) eller mere)
 - De er 80 år eller derover
 - De vejer 60 kg eller derunder.

Den anbefalede dosis er en tablet to gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen. Deres læge vil afgøre, hvor længe De skal fortsætte behandlingen.

Til behandling af blodpropper i blodårerne i benene og blodårerne i lungerne

Den anbefalede dosis er **to tabletter** Apixaban Accord **5 mg** to gange dagligt i 7 dage, f.eks. 2 om morgenen og 2 om aftenen.

Efter 7 dage er den anbefalede dosis **en tablet** Apixaban Accord **5 mg** to gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen.

Til forebyggelse af nye blodpropper efter afslutning af 6 måneders behandling

Den anbefalede dosis er en tablet Apixaban Accord **2,5 mg** to gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen.

Deres læge vil afgøre, hvor længe De skal fortsætte behandlingen.

Deres læge vil muligvis ændre Deres blodfortyndende behandling på følgende måde:

- *Skift fra behandling med Apixaban Accord til blodfortyndende medicin*
Stop med at tage Apixaban Accord. Start behandlingen med den blodfortyndende medicin (f.eks. heparin) på det tidspunkt, hvor De ville have taget den næste tablet.

- *Skift fra blodfortyndende medicin til Apixaban Accord*

Stop med at tage den blodfortyndende medicin. Start behandlingen med Apixaban Accord på det tidspunkt, hvor De ville have taget den næste dosis blodfortyndende medicin og fortsæt derefter som normalt.

- *Skift fra behandling med blodfortyndende medicin, der indeholder vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Apixaban Accord*

De skal stoppe med at tage medicin, der indeholder vitamin K-antagonist. Lægen vil tage blodprøver og vil fortælle Dem, hvornår De skal begynde at tage Apixaban Accord.

- *Skift fra Apixaban Accord til behandling med blodfortyndende medicin, der indeholder vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*

Hvis Deres læge har bedt Dem om at begynde at tage medicin, der indeholder vitamin K-antagonist, skal De fortsætte med at tage Apixaban Accord i mindst 2 dage efter den første dosis af medicinen, der indeholder vitamin K-antagonist. Lægen vil tage blodprøver og fortælle Dem, hvornår De skal stoppe med at tage Apixaban Accord.

Patienter, der gennemgår kardiovertering (genoprettelse af hjertets normale rytme)

Hvis Deres unormale hjerterytme skal bringes tilbage til normal rytme ved hjælp af en procedure, der kaldes kardiovertering, skal De tage dette lægemiddel på de tidspunkter, lægen fortæller Dem, for at forebygge blodpropper i blodårerne i hjernen og andre blodårer i kroppen.

Hvis De har taget for meget Apixaban Accord

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget en større dosis dette lægemiddel end foreskrevet. Tag pakningen med, også selv om der ikke er flere tabletter tilbage.

Hvis De tager mere Apixaban Accord end anbefalet, øges risikoen for blødning. Hvis der opstår blødning, kan det være nødvendigt med operation, blodtransfusioner eller andre behandlinger, der kan modvirke anti-faktor Xa-aktiviteten.

Hvis De har glemt at tage Apixaban Accord

- tag dosen så snart De kommer i tanke om det og:
 - tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt
 - fortsæt som normalt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, **hvis De er i tvivl om, hvad De skal gøre, eller har glemt mere end 1 dosis.**

Hvis De holder op med at tage Apixaban Accord

De bør ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at have talt med Deres læge, da risikoen for udvikling af en blodprop kan være større, hvis De stopper behandlingen for tidligt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Apixaban Accord kan anvendes til behandling af tre forskellige sygdomstilstande. De kendte bivirkninger og deres hyppighed kan være forskellige for disse sygdomstilstande, og de er derfor angivet separat i nedenstående. For begge sygdomstilstande er den hyppigste bivirkning ved dette lægemiddel blødning, som kan være livstruende og kræve øjeblikkelig lægehjælp.

Følgende bivirkninger er kendte bivirkninger, når man tager Apixaban Accord til at forebygge blodpropper efter en knæ- eller hofteoperation.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blodmangel (anæmi) som kan medføre træthed eller bleghed
- Blødning, herunder:
 - blå mærker og hævelser
- Kvalme.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Nedsat antal blodplader (hvilket kan påvirke blodets evne til at størkne)
- Blødning:
 - efter operation herunder blå mærker og hævelse, udsivning af blod eller væske fra operationssåret (sårsekret) eller injektionsstedet
 - i maven, tarmen eller lyst/rødt blod i afføringen
 - blod i urinen
 - fra næsen
 - fra skeden
- Lavt blodtryk som kan få Dem til at føle Dem svag, eller få pulsen til at stige
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunktion
 - stigning i visse leverenzzymer
 - stigning i bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan medføre gulligfarvning af hud og øjne.
- Kløe.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Overfølsomhedsreaktioner (allergi) som kan medføre: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge og/eller halsen, og vejrtrækningsbesvær. **De skal straks kontakte Deres læge**, hvis De oplever nogen af disse symptomer.
- Blødning:
 - i en muskel
 - i øjnene
 - fra gummerne og blod i spyttet i forbindelse med hoste
 - fra endetarmen
- Hårtab.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Blødning:
 - i hjernen eller rygsøjlen
 - i lunger eller hals
 - i munden
 - i maven eller i rummet bag bughulen
 - fra en hæmoride
 - prøver som viser blod i afføringen eller urinen
- Hududslæt, som kan danne blærer og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*).
- Betændelse i blodkarrene (vaskulitis), som kan resultere i udslæt på huden eller spidse, flade, røde, runde pletter under hudoverfladen eller blå mærker.

Følgende bivirkninger er kendte bivirkninger, når man tager Apixaban Accord til at forebygge blodpropper i hjertet hos patienter med uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) og mindst en yderligere risikofaktor.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning, herunder:
 - i øjnene
 - i maven eller tarmen
 - fra endetarmen
 - blod i urinen
 - fra næsen
 - fra gummerne
 - blå mærker og hævelse
- Blodmangel (anæmi) som kan medføre træthed eller bleghed
- Lavt blodtryk, som kan få Dem til at føle, at De er ved at besvime eller få pulsen til at stige
- Kvalme
- Blodprøver kan vise:
 - en stigning i gamma-glutamyltransferase (GGT).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Blødning:
 - i hjernen eller rygsøjlen
 - i munden eller blod i spytet i forbindelse med hoste
 - i maven eller fra skeden
 - lyst/rødt blod i afføringen
 - blødning efter operation herunder blå mærker og hævelse, udsivning af blod eller væske fra operationssåret (sårsekret) eller injektionsstedet.
 - fra en hæmoride
 - prøver som viser blod i afføringen eller urinen
- Nedsat antal blodplader (hvilket kan påvirke blodets evne til at størkne)
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunktion
 - stigning i visse leverenzymer
 - stigning i bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan medføre gulfarvning af hud og øjne.
- Hududslæt
- Kløe
- Hårtab
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre: hævelse af ansigt, læber, mund, tunge og/eller hals, og vejrtrækningsbesvær. **Søg straks lægehjælp**, hvis De får et eller flere af disse symptomer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Blødning:
 - i lunger eller hals
 - i rummet bag bughulen
 - i en muskel.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- Hududslæt, som kan danne blærer og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Betændelse i blodkarrene (vaskulitis), som kan resultere i udslæt på huden eller spidse, flade, røde, runde pletter under hudoverfladen eller blå mærker.

Følgende bivirkninger er kendte bivirkninger, når man tager Apixaban Accord til behandling eller forebyggelse af nye blodpropper i blodårerne i benene eller lungerne.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning, herunder:
 - fra næsen
 - fra gummerne
 - blod i urinen
 - blå mærker og hævelser
 - i maven, i tarmene, fra endetarmen
 - i munden
 - fra skeden
- Blodmangel (anæmi) som kan medføre træthed eller bleghed
- Nedsat antal blodplader (hvilket kan påvirke blodets evne til at størkne)
- Kvalme
- Hududslæt
- Blodprøver kan vise:
 - en stigning i gamma-glutamyltransferase (GGT) eller alaninaminotransferase (ALAT).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lavt blodtryk, som kan få Dem til at føle, at De er ved at besvime eller få pulsen til at stige
- Blødning:
 - i øjnene
 - i munden eller blod i spytet i forbindelse med hoste
 - lyst/rødt blod i afføringen
 - prøver som viser blod i afføringen eller urinen
 - blødning efter operation herunder blå mærker og hævelse, udsivning af blod eller væske fra operationssåret (sårsekret) eller injektionsstedet.
 - fra en hæmoride
 - i en muskel
- Kløe
- Hårtab
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre: hævelse af ansigt, læber, mund, tunge og/eller hals og vejrtrækningsbesvær. **De skal straks kontakte Deres læge**, hvis De oplever nogen af disse symptomer.
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunktion
 - stigning i visse leverenzzymer
 - stigning i bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan medføre gulfarvning af hud og øjne.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Blødning:
 - i hjernen eller rygsøjlen
 - i lungerne.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Blødning:
 - i maven eller i rummet bag bughulen

- Hududslæt, som kan danne blærer og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*).
- Betændelse i blodkarrene (vaskulitis), som kan resultere i udslæt på huden eller spidse, flade, røde, runde pletter under hudoverfladen eller blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Apixaban Accord indeholder:

- Aktivt stof: apixaban. Hver tablet indeholder 2,5 mg apixaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkerne: **lactose (se punkt 2)**, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: **lactosemonohydrat (se punkt 2)**, hypromellose, titandioxid (E171), triacetin, gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er gule, runde og bikonvekse samt præget med "UII" på den ene side og glatte på den anden side.

Blisterpakninger af PVC/PVdC-aluminiumblistre med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmovertrukne tabletter.

Blisterpakninger med perforerede enkeltdosis-blistre af PVC/PVdC-aluminium med 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmovertrukket tablet.

HDPE-beholder med børnesikret/gevindskåret polypropylen-låg med 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Patientinformationskort: Sådan håndterer De kortet

I Apixaban Accord-pakken finder De et patientinformationskort sammen med indlægssedlen eller De får et lignende kort af lægen.

Dette patientinformationskort indeholder oplysninger, som er nyttige for Dem og som gør andre læger opmærksomme på, at De tager Apixaban Accord. **Hav altid kortet på Dem.**

1. Tag kortet
2. Riv kortet på Deres sprog af (gøres nemt langs den stiplede kant)
3. Udfyld følgende felter eller bed Deres læge om at gøre det:
 - Navn:
 - Fødselsdato:
 - Indikation:
 - Dosis:mg to gange dagligt
 - Lægens navn:
 - Lægens telefonnummer:
4. Fold kortet og hav det altid på Dem.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Apixaban Accord 5 mg filmovertrukne tabletter apixaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Apixaban Accord til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Apixaban Accord
3. Sådan skal De tage Apixaban Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Apixaban Accord indeholder det aktive stof apixaban og tilhører en gruppe medicin, som kaldes blodfortyndende medicin. Denne medicin medvirker til at forebygge blodpropper ved at blokere Faktor Xa, som er en vigtig komponent i dannelsen af blodpropper.

Apixaban Accord anvendes til voksne:

- til at forebygge blodpropper i hjertet hos patienter med uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) og mindst en yderligere risikofaktor. En blodprop kan rive sig løs, vandre op til hjernen og forårsage et slagtilfælde eller vandre til andre organer, hvor den forhindrer blodtilstrømningen til det pågældende organ (kaldes også systemisk emboli). Et slagtilfælde kan være livsfarligt og kræve øjeblikkelig lægehjælp.
- til at behandle blodpropper i blodårerne i benene (dyb venetrombose) og i blodårerne i lungerne (lungeemboli) samt til at forebygge, at der opstår nye blodpropper i blodårerne i ben og/eller lunger.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Apixaban Accord

Tag ikke Apixaban Accord

- hvis **De er allergisk** over for apixaban eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Apixaban Accord (angivet i afsnit 6).
- hvis De **bløder kraftigt**
- hvis De har en **organsygdom**, der øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. **aktiv eller nylig sår** i maven eller tarmene, **nylig hjerneblødning**).
- hvis De lider af en **leversygdom**, som medfører en øget risiko for blødning (hepatisk koagulationssygdom)

- hvis De **tager medicin til forebyggelse af blodpropper** (f.eks. warfarin, rivaroxaban, dabigatran eller heparin), medmindre De skal skifte til anden blodfortyndende behandling, hvis De har et drop i en vene eller arterie, og De får heparin gennem droppet for at holde venen/arterien åben, eller hvis De har fået indsat en slange i en blodåre (kateterablation) for at behandle en uregelmæssig hjerterytme (arytmi).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før De tager Apixaban Accord:

- hvis De har en **øget risiko for blødning**, som f.eks.
 - **blødningsforstyrrelser**, herunder tilstande med nedsat blodplade-aktivitet
 - **meget højt blodtryk**, som ikke er reguleret med medicin
 - hvis De er ældre end 75 år
 - hvis De vejer 60 kg eller derunder
- hvis De har en **alvorlig nyresygdom eller hvis De er i dialyse**
- hvis De har en **leversygdom eller tidligere har haft en leversygdom**
Dette lægemiddel vil blive anvendt med forsigtighed til patienter med tegn på ændringer i leverfunktionen.
- hvis De har en **kunstig hjerteklap**
- hvis Deres læge har konstateret, at Deres blodtryk er ustabil
- eller hvis anden behandling eller operation til fjernelse af blodproppen i Deres lunger er planlagt.

Hvis De skal gennemgå en operation eller en undersøgelse, som kan medføre blødning, vil Deres læge muligvis bede Dem om midlertidigt at stoppe med at tage denne medicin i en kort periode. Hvis De ikke er sikker på, om en undersøgelse kan medføre blødning, skal De spørge lægen.

Vær ekstra forsigtig med at tage Apixaban Accord

- hvis De ved, at De har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal De sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Børn og unge

Dette lægemiddel kan ikke anbefales til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Apixaban Accord

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Visse lægemidler kan øge virkningen af Apixaban Accord, og andre kan nedsætte virkningen. Lægen vil beslutte, om De skal behandles med Apixaban Accord, når De tager disse lægemidler, og hvor tæt De skal holdes under observation.

Følgende lægemidler kan øge virkningen af Apixaban Accord og øge risikoen for uønsket blødning:

- visse former for **medicin mod svampeinfektioner** (f.eks. ketoconazol)
- visse former for **virushæmmende medicin mod HIV/AIDS** (f.eks. ritonavir)
- anden **medicin til forebyggelse af blodpropper** (f.eks. enoxaparin)
- **betændelsehæmmende eller smertestillende medicin** (f.eks. acetylsalicylsyre eller naproxen). De kan især have en øget risiko for blødning, hvis De er over 75 år og tager acetylsalicylsyre.
- **medicin mod højt blodtryk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)
- **antidepressiv medicin** (såkaldte **selektive serotoningenoptagelseshæmmere** eller **serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere**).

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Apixaban Accord til at forebygge blodpropper:

- **medicin til forebyggelse af epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin)
- **perikum** (et naturlægemiddel som bruges mod depression)
- **medicin til behandling af tuberkulose eller andre infektioner** (f.eks. rifampicin).

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Virkningen af Apixaban Accord under graviditeten og på det ufødte barn kendes ikke. De bør ikke tage dette lægemiddel, hvis De er gravid. **Kontakt straks Deres læge**, hvis De bliver gravid under behandlingen med dette lægemiddel.

Det vides ikke, om Apixaban Accord passerer over i modermælken. Spørg Deres læge, sundhedspersonalet eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel, mens De ammer. De vil råde Dem til enten at holde op med at amme, eller til ikke at tage dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Apixaban Accord har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Apixaban Accord indeholder lactose (en type sukker) og natrium

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Apixaban Accord

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Dosis

Tabletten synkes med vand. Apixaban Accord kan tages med eller uden mad.

Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag for at få den bedste virkning af behandlingen.

Hvis De har svært ved at sluge tabletten hel, kan De tale med Deres læge om andre måder at tage Apixaban Accord.

Tabletten kan knuses og blandes med vand eller 5% glucose i vand eller æblejuice eller æblemos lige inden, De tager den.

Sådan knuser De tabletterne:

- Knus tabletterne i en morter eller med den konvekse side af en ske på en tallerken.
- Hæld omhyggeligt al pulveret over i en passende beholder og bland det med lidt vand, f.eks. 30 ml (2 spiseskefuld), eller en af de andre ovennævnte væsker for at lave blandingen.
- Drik blandingen.
- Skyl pistilen og morteren (eller skeen og tallerkenen) og beholderen med lidt vand eller en af de andre væsker (f.eks. 30 ml) og drik væsken.

Hvis det er nødvendigt, kan lægen også give Dem den knuste Apixaban Accord-tablet blandet i 60 ml vand eller 5% glucose i vand gennem en sonde i næsen.

Tag Apixaban Accord som anvist til behandling af følgende:

Til at forebygge blodpropper i hjertet hos patienter med uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) og mindst en yderligere risikofaktor.

Den anbefalede dosis er en Apixaban Accord **5 mg** tablet to gange dagligt.

Den anbefalede dosis er en Apixaban Accord **2,5 mg** tablet to gange dagligt, hvis:

- De har **svært nedsat nyrefunktion**
- **to eller flere af følgende punkter gælder for Dem:**
 - Deres blodprøver tyder på, at De har nedsat nyrefunktion (Deres serumkreatinin-tal er 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) eller mere)
 - De er 80 år eller derover
 - De vejer 60 kg eller under.

Den anbefalede dosis er 1 tablet 2 gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen. Deres læge vil afgøre, hvor længe De skal fortsætte behandlingen.

Til behandling af blodpropper i blodårerne i benene og blodårerne i lungerne

Den anbefalede dosis er **to tabletter** Apixaban Accord **5 mg** to gange dagligt i de første 7 dage, f.eks. 2 om morgenen og 2 om aftenen.

Efter 7 dage er den anbefalede dosis **en tablet** Apixaban Accord **5 mg** to gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen.

Til forebyggelse af nye blodpropper efter afslutning af 6 måneders behandling

Den anbefalede dosis er en tablet Apixaban Accord **2,5 mg** to gange dagligt, f.eks. 1 om morgenen og 1 om aftenen.

Deres læge vil afgøre, hvor længe De skal fortsætte behandlingen.

Deres læge vil muligvis ændre Deres blodfortyndende behandling på følgende måde:

- *Skift fra behandling med Apixaban Accord til blodfortyndende medicin*
Stop med at tage Apixaban Accord. Start behandlingen med den blodfortyndende medicin (f.eks. heparin) på det tidspunkt, hvor De ville have taget den næste tablet.

- *Skift fra blodfortyndende medicin til Apixaban Accord*
Stop med at tage den blodfortyndende medicin. Start behandlingen med Apixaban Accord på det tidspunkt, hvor De ville have taget den næste dosis blodfortyndende medicin og fortsæt derefter som normalt.

- *Skift fra behandling med blodfortyndende medicin, der indeholder vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Apixaban Accord*

De skal stoppe med at tage medicin, der indeholder vitamin K-antagonist. Lægen vil tage blodprøver og vil fortælle Dem, hvornår De skal begynde at tage Apixaban Accord.

- *Skift fra Apixaban Accord til behandling med blodfortyndende medicin, der indeholder vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*

Hvis Deres læge har bedt Dem om at begynde at tage medicin, der indeholder vitamin K-antagonist, skal De fortsætte med at tage Apixaban Accord i mindst 2 dage efter den første dosis af medicinen, der indeholder en vitamin K-antagonist. Lægen vil tage blodprøver og fortælle Dem, hvornår De skal stoppe med at tage Apixaban Accord.

Patienter, der gennemgår kardiovertering (genoprettelse af hjertets normale rytme)

Hvis Deres unormale hjerterytme skal bringes tilbage til normal rytme ved hjælp af en procedure, der kaldes kardiovertering, skal De tage dette lægemiddel på de tidspunkter, lægen fortæller Dem, for at forebygge blodpropper i blodårerne i hjernen og andre blodårer i kroppen.

Hvis De har taget for meget Apixaban Accord

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget en større dosis Apixaban Accord end foreskrevet. Tag pakningen med, også selv om der ikke er flere tabletter tilbage.

Hvis De tager mere Apixaban Accord end anbefalet, øges risikoen for blødning. Hvis der opstår blødning, kan det være nødvendigt med operation, blodtransfusioner eller andre behandlinger, der kan modvirke anti-faktor Xa-aktiviteten.

Hvis De har glemt at tage Apixaban Accord

- tag dosen så snart De kommer i tanke om det og:
 - tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt
 - fortsæt som normalt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, **hvis De er i tvivl om, hvad De skal gøre, eller har glemt mere end 1 dosis.**

Hvis De holder op med at tage Apixaban Accord

De bør ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at have talt med Deres læge, da risikoen for udvikling af en blodprop kan være større, hvis De stopper behandlingen for tidligt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Den hyppigste bivirkning ved dette lægemiddel er blødning, som kan være livstruende og kræve øjeblikkelig lægehjælp.

Følgende bivirkninger er kendte bivirkninger, når man tager Apixaban Accord til at forebygge blodpropper i hjertet hos patienter med uregelmæssig hjerterytme og mindst en yderligere risikofaktor.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning, herunder:
 - i øjnene
 - i maven eller tarmen
 - fra endetarmen
 - blod i urinen
 - fra næsen
 - fra gummerne
 - blå mærker og hævelse
- Blodmangel (anæmi) som kan medføre træthed eller bleghed
- Lavt blodtryk, som kan få Dem til at føle, at De er ved at besvime eller få pulsen til at stige
- Kvalme
- Blodprøver kan vise:
 - en stigning i gamma-glutamyltransferase (GGT).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Blødning:
 - i hjernen eller rygsøjlen
 - i munden eller blod i spytet i forbindelse med hoste
 - i maven eller fra skeden
 - lyst/rødt blod i afføringen
 - blødning efter din operation herunder blå mærker og hævelse, udsivning af blod eller væske fra operationssåret (sårsekret) eller injektionsstedet.
 - fra en hæmoride
 - prøver som viser blod i afføringen eller urinen
- Nedsat antal blodplader (hvilket kan påvirke blodets evne til at størkne)
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunktion
 - stigning i visse leverenzymmer
 - stigning i bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan medføre gulfarvning af hud og øjne
- Hududslæt
- Kløe
- Hårtab
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre: hævelse af ansigt, læber, mund, tunge og/eller hals, og vejrtrækningsbesvær. **Søg straks lægehjælp**, hvis De får et eller flere af disse symptomer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Blødning:
 - i lunger eller hals
 - i bughulen
 - i en muskel

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- Hududslæt, som kan danne blærer og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Betændelse i blodkarrene (vaskulitis), som kan resultere i udslæt på huden eller spidse, flade, røde, runde pletter under hudoverfladen eller blå mærker.

Følgende bivirkninger er kendte bivirkninger, når man tager Apixaban Accord til behandling eller forebyggelse af nye blodpropper i blodårerne i benene eller lungerne.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning, herunder:
 - fra næsen
 - fra gummerne
 - blod i urinen
 - blå mærker og hævelser
 - i maven, i tarmene, fra endetarmen
 - i munden
 - fra skeden
- Blodmangel (anæmi) som kan medføre træthed eller bleghed
- Nedsat antal blodplader (hvilket kan påvirke blodets evne til at størkne)
- Kvalme
- Hududslæt
- Blodprøver kan vise:

- en stigning i gamma-glutamyltransferase (GGT) eller alaninaminotransferase (ALAT).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lavt blodtryk, som kan få Dem til at føle, at De er ved at besvime eller få pulsen til at stige
- Blødning:
 - i øjnene
 - i munden eller blod i spytet i forbindelse med hoste
 - lyst/rødt blod i afføringen
 - prøver som viser blod i afføringen eller urinen
 - blødning efter operation herunder blå mærker og hævelse, udsivning af blod eller væske fra operationssåret (sårsekret) eller injektionsstedet
 - fra en hæmoride
 - i en muskel
- Kløe
- Hårtab
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre: hævelse af ansigt, læber, mund, tunge og/eller hals, og vejrtrækningsbesvær. **De skal straks kontakte Deres læge**, hvis De oplever nogen af disse symptomer.
- Blodprøver kan vise:
 - unormal leverfunktion
 - stigning i visse leverenzzymer
 - stigning i bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan medføre gulfarvning af hud og øjne.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Blødning:
 - i hjernen eller rygsøjlen
 - i lungerne.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Blødning:
 - i maven eller i rummet bag bughulen.
- Hududslæt, som kan danne blærer og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*).
- Betændelse i blodkarrene (vaskulitis), som kan resultere i udslæt på huden eller spidse, flade, røde, runde pletter under hudoverfladen eller blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Apixaban Accord indeholder:

- Aktivt stof: apixaban. Hver tablet indeholder 5 mg apixaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: **lactose (se punkt 2)**, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: **lactosemonohydrat (se punkt 2)**, hypromellose, titandioxid (E171), triacetin, rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er pink, ovale og bikonvekse samt præget med "UI2" på den ene side og glatte på den anden side.

Blisterpakninger af PVC/PVdC-aluminiumblistre med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 og 200 filmovertrukne tabletter.

Blisterpakninger med perforerede enkeltdosis-blistre af PVC/PVdC-aluminiummed 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 og 168 x 1 filmovertrukket tablet.

HDPE-beholder med børnesikret/gevindskåret polypropylen-låg med 60, 100, 168, 180, 200 og 1.000 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Patientinformationskort: Sådan håndterer De kortet

I Apixaban Accord-pakken finder De et patientinformationskort sammen med indlægssedlen eller De får et lignende kort af lægen.

Dette patientinformationskort indeholder oplysninger, som er nyttige for Dem og som gør andre læger opmærksomme på, at De tager Apixaban Accord. **Hav altid kortet på Dem.**

1. Tag kortet
2. Riv kortet på Deres sprog af (gøres nemt langs den stiplede kant)
3. Udfyld følgende felter eller bed Deres læge om at gøre det:
 - Navn:
 - Fødselsdato:
 - Indikation:
 - Dosis:mg to gange dagligt
 - Lægens navn:
 - Lægens telefonnummer:
4. Fold kortet og hav det altid på Dem.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanien

Fremstiller

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.