

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Teva 2,5 mg apvalkotās tabletēs

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg apiksabāna (*apixabanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 2,5 mg apvalkotā tablete satur 51 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši dzeltena, apaļa apvalkotā tablete ar iespiedumu "TV" vienā tabletēs pusē un "G1" - otrā pusē.
Izmēri: diametrs 5,9 – 6,5 mm, biezums 3,0 – 3,6 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozas trombembolijas notikumu (VTE- *venous thromboembolic events*) profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem, kā insults anamnēzē vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL), vecums ≥ 75 gadi, hipertensija, cukura diabēts, simptomātiska sirds mazspēja (\geq II klase pēc NYHA klasifikācijas).

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana, kā arī recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (informāciju par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

VTE profilakse (VTEp): gūžas vai ceļa locītavas plānveida endoprotezēšanas operācija

Ieteicamā apiksabāna deva ir 2,5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā. Pirmā deva jālieto 12 līdz 24 stundas pēc operācijas.

Lemjot par ievadīšanas laiku norādītajā laika intervālā, ārsts var apsvērt iespējamo ieguvumu no agrīnākas antikoagulācijas terapijas VTE profilaksei, kā arī pēcoperācijas asiņošanas risku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija
Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 32 līdz 38 dienas.

Pacientiem, kuriem tiek veikta ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija
Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 10 līdz 14 dienas.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM)

Ieteicamā apiksabāna deva ir 5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā.

Devas samazināšana

Ieteicamo apiksabāna devu - 2,5 mg divas reizes dienā nozīmē pacientiem ar NVPM, kuriem ir vismaz divas no šīm pazīmēm: vecums ≥ 80 gadi, ķermeņa masa ≤ 60 kg vai kreatinīns serumā $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l).

Terapija jāturpina ilgstoši.

DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt)

Akūtas DVT, kā arī PE ārstēšanai ieteicamā apiksabāna deva ir 10 mg perorāli divas reizes dienā pirmās 7 dienas un vēlāk 5 mg perorāli divas reizes dienā. Saskaņā ar pieejamajām ārstēšanas vadlīnijām īslaicīgu (vismaz 3 mēnešus ilgu) terapiju pamato ar pārejošiem riska faktoriem (piemēram, nesen veikta operācija, trauma vai imobilizācija).

DVT un PE recidīvu profilaksei ieteicamā apiksabāna deva ir 2,5 mg perorāli divas reizes dienā. Ja ir indicēta DVT un PE recidīvu profilakse, tad zāļu lietošana pa 2,5 mg divas reizes dienā jāsāk pēc tam, kad ir pabeigta 6 mēnešus ilga ārstēšana ar apiksabānu, lietojot pa 5 mg divas reizes dienā, vai citu antikoagulantu saskaņā ar 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

1. tabula: Ieteiktās devas (VTEt)

	Devu shēma	Maksimālā dienas deva
DVT vai PE ārstēšana	Pirmās 7 dienas pa 10 mg divas reizes dienā	20 mg
	Vēlāk pa 5 mg divas reizes dienā	10 mg
DVT un/vai PE recidīvu profilakse pēc tam, kad pabeigta 6 mēnešus ilga DVT vai PE ārstēšana	2,5 mg divas reizes dienā	5 mg

Visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, rūpīgi izvērtējot terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, pacientam Apixaban Teva jālieto nekavējoties, un pēc tam lietošana jāturpina divas reizes dienā, tāpat kā iepriekš.

Terapijas maina

No parenterālās antikoagulantu ievadīšanas var pāriet uz Apixaban Teva (un otrādi) nākamās plānotās devas laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nav atļauta vienlaicīga šo zāļu lietošana.

Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Apixaban Teva

Mainot terapiju no K vitamīna antagonista (KVA) uz Apixaban Teva, jāpārtrauc varfarīna vai cita KVA lietošana un Apixaban Teva jāsāk lietot tad, kad Starptautiskais standartizētais koeficients (INR - international normalised ratio) ir <2 .

Pāreja no Apixaban Teva uz KVA terapiju

Mainot pacienta terapiju no Apixaban Teva uz KVA, Apixaban Teva jāturpina lietot vēl vismaz 2 dienas pēc KVA terapijas sākuma. Pēc 2 dienu ilgas Apixaban Teva un KVA līdztekus terapijas pirms kārtējās Apixaban Teva devas jānosaka INR. Vienlaicīga terapija ar Apixaban Teva un KVA jāturpina, kamēr INR ir ≥ 2 .

Gados vecāki cilvēki

VTEp un VTEt – devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

NVPM – devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien nav kritēriju devas samazināšanai (skatīt „Devas samazināšana” 4.2. apakšpunkta sākumā).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro šādi ieteikumi:

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- insulta un sistēmiskas embolijs profilaksei pacientiem ar NVPM, kuriem kreatinīna līmenis serumā ir $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l) un kuri ir vecumā ≥ 80 gadiem vai ar ķermeņa masu ≤ 60 kg, devas pielāgošana ir nepieciešama, un tā ir aprakstīta iepriekš. Ja nav spēkā citi devas samazināšanas kritēriji (vecums, ķermeņa masa), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens 15–29 ml/min) jāievēro šādi ieteikumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu):

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) apiksabāns jālieto piesardzīgi;
- insulta un sistēmiskas embolijs profilaksei pacientiem ar NVPM ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā.

Nav klīniskas lietošanai pieredzes pacientiem ar kreatinīna klīrens < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, tādēļ apiksabāns nav ieteicams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Apixaban Teva ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles nav ieteicamas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar palielinātu aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (AlAT)/aspartātaminotransferāzes (AsAT) $>2 \times$ NAR vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5 \times$ NAR līmeni tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ apiksabāns šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Jāpārbauda aknu funkcionālie testi, pirms tiek sākta terapija ar Apixaban Teva.

Kermeņa masa

VTEp un VTEt – devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

NVPM – devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien nav kritēriju devas samazināšanai (skatīt „Devas samazināšana” 4.2. apakšpunkta sākumā).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija (NVPM)

Pacienti, saņemot katetra ablāciju, var turpināt lietot apiksabānu (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

Apiksabāna lietošanu var sākt vai turpināt nevalvulāras ātriju fibrilācijas (NVPM) pacienti, kuriem var būt nepieciešama kardioversija.

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, pirms kardioversijas ir jāapsver iespēja saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām veikt attēldiagnostiku (piemēram, transezofageālo ehokardiogrāfiju (TEE) vai datortomogrāfiju (DT)), lai izslēgtu kreisā priekškambara trombu.

Pacientiem, kuriem uzsāk ārstēšanu ar apiksabānu, pirms kardioversijas ir jāsaņem 5 mg divas reizes dienā vismaz 2,5 dienas (5 vienreizējas devas), lai nodrošinātu pietiekamu antikoagulāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja pacients atbilst devas samazināšanas kritērijiem, devu režīms ir jāsamazina līdz 2,5 mg apiksabāna divas reizes dienā vismaz 2,5 dienas (5 vienreizējas devas) (skatīt iepriekš sadaļas *Devas samazināšana* un *Nieru darbības traucējumi*).

Ja kardioversija ir nepieciešama pirms 5 apiksabāna devu nozīmēšanas, pacientam jāsaņem 10 mg piesātinošā deva un pēc tam pa 5 mg divas reizes dienā. Ja pacients atbilst devas samazināšanas kritērijiem (skatīt iepriekš *Devas samazināšana* un *Nieru darbības traucējumi*), devu lietošanas shēma jāsamazina līdz 5 mg piesātinošajai devai un turpmākai 2,5 mg devai divas reizes dienā. Piesātinošā deva ir jālieto vismaz 2 stundas pirms kardioversijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija, pirms kardioversijas jāpārliecinās, vai pacients ir lietojis apiksabānu atbilstoši tam, kā tas nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas par antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

Pacienti ar NVPM un akūtu koronāro sindromu (AKS) un/vai perkutānu koronāru intervenci (PKI)

Apiksabāna lietošanas pieredze ieteicamājā devā ir ierobežota NVPM pacientiem, kuri vienlaikus saņem prettrombocītu līdzekļus un ir arī AKS pacienti, un/vai kuriem tiek veikta PKI pēc hemostāzes sasniegšanas (skatīt 4.4., 5.1. apakšpunktu).

Pediatriiskā populācija

Apiksabāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apixaban Teva jānorij, uzdzerot ūdeni; zāles var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Pacientiem, kas nevar norīt veselas tabletēs, Apixaban Teva tabletēs var sasmalcināt un suspendēt ūdenī vai 5% glikozes šķīduma ūdenī (G5Ū), vai ābolu sulā, vai sajaukt ar ābolu biezeni, un nekavējoties lietot iekšķīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Cita alternatīva, Apixaban Teva tabletēs var sasmalcināt un suspendēt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sasmalcinātas Apixaban Teva tabletēs ūdenī, G5Ū, ābolu sulā un ābolu biezenī ir stabilas līdz 4 stundām.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūta klīniski nozīmīga asiņošana.
- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas ietver pašreizēju vai nesenu gastrointestinālu čulu, ļaundabīgus jaunveidojumus ar augstu asiņošanas

risku, nesenu cerebrālu vai spinālu traumu, nesen veiktu galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operāciju, nesen pārciestu intrakraniālu asiņošanu, apstiprinātu vai iespējamu barības vada vēnu varikozi, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.

- Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (UFH - *unfractionated heparin*), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu u.c.), izņemot īpašu situāciju, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asinošanas risks

Tāpat kā citu antikoagulantu lietošanas gadījumā, pacienti, kas lieto apiksabānu, rūpīgi jānovēro, vai viņiem nerodas asiņošanas pazīmes. Zāles ieteicams lietot piesardzīgi situācijās, kad ir palielināts asiņošanas risks. Apixabāna lietošana jāpārtrauc, ja sākas smaga asiņošana (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Lai gan netiek prasīts apiksabāna terapijas laikā kontrolēt iedarbību, tomēr kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa aktivitātes tests var būt noderīgs īpašās situācijās, kad informācija par apiksabāna iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir pieejams līdzeklis, kas atceļ apiksabāna anti-Xa faktora iedarbību.

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

Asiņošanas riska paaugstināšanās dēļ kontrindicēta vienlaicīga terapija ar jebkādiem citiem antikoagulantiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Apixabāna lietošana kopā ar antiagregantiem paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*SSRI-selective serotonin reuptake inhibitors*) vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*SNRI- serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), vai nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp acetilsalicilskābi.

Pēc operācijas nav ieteicams vienlaikus ar apiksabānu lietot citus trombocītu agregāciju kavējošus līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu un stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama mono vai duāla antitrombocītāra terapija, pirms šīs terapijas kombinēšanas ar apiksabānu ir rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un potenciālais risks.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar priekškambaru mirgošanu acetilsalicilskābes (ASS) vienlaicīga lietošana palielināja apiksabāna izraisītas masīvas asiņošanas risku no 1,8% gadā līdz 3,4% gadā un varfarīna izraisītas asiņošanas risku – no 2,7% gadā līdz 4,6% gadā. Šajā klīniskajā pētījumā bija ierobežots (2,1%) duālas antitrombocītāras terapijas lietotāju skaits (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā ieklāva pacientus ar priekškambaru mirgošanu, kuriem bija AKS un/vai kuriem veica PKI un plānoja 6 mēnešus ilgu ārstēšanas periodu ar P2Y12 inhibitoru, ar ASS) vai bez tās, un perorālu antikoagulantu (apiksabānu vai VKA). Vienlaicīga ASS lietošana personām, kuras ārstēja ar apiksabānu, palielināja masīvas vai KNNM (klīniski nozīmīgas, ne masīvas) asiņošanas risku atbilstoši ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis* – Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība) definīcijai no 16,4% gadā līdz 33,1% gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā ar augsta riska pacientiem pēc akūta koronārā sindroma bez priekškambaru mirgošanas, kuriem bija raksturīgas multiplas kardiālas un nekardiālas blakusslimības un kuri lietoja ASS vai ASS kombinācijā ar klopidogrelu, ziņots par masīvas asiņošanas riska nozīmīgu pieaugumu atbilstoši ISTH definīcijai apiksabāna ietekmē (5,13% gadā) salīdzinājumā ar placebo (2,04% gadā).

Trombolītiskie līdzekļi akūta išēmiska insulta terapijā

Par trombolītisko līdzekļu lietošanu akūta išēmiska insulta pacientiem, kas saņēmuši apiksabānu, ir ļoti maz datu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

Apiksabāna drošums un efektivitāte pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm ar vai bez priekškambaru mirgošanas nav pētīti. Tāpēc šiem pacientiem apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), ieskaitot apiksabānu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz *lupus* antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidīvējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Operācijas un invazīvas procedūras

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 48 stundas pirms plānotas operācijas vai invazīvas procedūras, ja tā saistīta ar mērenu vai augstu asiņošanas risku. Tas attiecas arī uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā nevar izslēgt klīniski nozīmīgas asiņošanas varbūtību vai kuru gadījumos asiņošanas risks nav pieļaujams.

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvās procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviens asiņošana, kas rastos, būs minimāla, tās lokalizācija nebūs kritiska un asiņošana būs viegli kontrolējama.

Ja operāciju vai invazīvo procedūru nav iespējams atlikt, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku. Asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

Pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās iejaukšanās cik vien drīz iespējams jāatsāk apiksabāna lietošana ar nosacījumu, ka to atļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta hemostāze (informāciju par kardioversiju skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pacientiem, kuriem veic katetra ablāciju ātriju fibrilācijas novēršanai, apiksabāna lietošana nav jāpārtrauc (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Īslaicīga terapijas pārtraukšana

Antikoagulantu, arī apiksabāna terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas dēļ plānotu operāciju vai invazīvu procedūru pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ antikoagulējošā terapija ar apiksabānu uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams.

Spinālā/ epidurālā anestēzija vai punkcija

Ja tiek veikta neiroaksiāla anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacienti, kuri trombembolisku komplikāciju novēršanai ārstējas ar trombolītiskiem līdzekļiem, ir pakļauti epidurālas vai spinālas hematomas riskam, kuru rezultātā var rasties ilglaicīga vai pastāvīga paralīze. Šo gadījumu risku palielina pastāvīga epidurāla katetra (ilgkatetra) izmantošana pēc operācijas vai hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana. Epidurāls vai intratekāls ilgkatetrs jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms apiksabāna pirmās devas. Risku var paliecināt arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas. Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neuroloģiska

bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neuroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neuroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāizvērtē attiecībā pret risku pacientam, kurš saņem antikoagulantus vai saņems antikoagulantus trombožu profilaksei.

Nav klīniskas pieredzes apiksabāna lietošanā pacientiem ar intratekālu vai epidurālu ilgkatetru. Ja rastos šāda vajadzība, tad, ņemot vērā apiksabāna FK īpašības, starp apiksabāna pēdējo devu un katetra izņemšanu jābūt vismaz 20–30 stundu intervālam (t.i., 2 x eliminācijas pusperiods) un pirms katetra izvilkšanas jāizlaiž vismaz viena deva. Nākamo apiksabāna devu drīkst lietot ne agrāk kā 5 stundas pēc katetra izņemšanas. Tāpat kā ar citiem jauniem antikoagulantiem, pieredze ar neuroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu neuroaksiālas blokādes apstākļos.

Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kuriem nepieciešama trombolīze vai pulmonāla embolektomija

Apiksabāna lietošana kā nefrakcionēta heparīna alternatīva nav ieteicama hemodinamiski nestabiliem pacientiem ar plaušu emboliiju vai pacientiem, kuriem var veikt trombolīzi vai pulmonālu embolektomiju, jo šādās situācijās apiksabāna drošums un efektivitāte nav noteikta.

Pacienti ar aktīvu vēzi

Apiksabāna efektivitāte un drošums, lietojot DVT vai PE ārstēšanai vai DVT un PE recidīvu profilaksei (VTEt) pacientiem ar aktīvu vēzi, nav noteikti.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ierobežoti klīniski dati liecina, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) plazmā palielinās apiksabāna koncentrācija, kas var palielināt asiņošanas risku. VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) apiksabāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min), kā arī gados vecākiem pacientiem (≥ 80 gadus veciem pacientiem) vai pacientiem mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kam kreatinīna līmenis serumā ir $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, pieredzes nav, tādēļ apiksabāns nav ieteicams (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Lielāks vecums var būt saistīts ar asiņošanas riska palielināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Apiksabānu kopā ar ASS gados vecākiem pacientiem arī jālieto piesardzīgi iespējami palielināta asiņošanas riska dēļ.

Kermena masa

Mazas ķermeņa masas (< 60 kg) dēļ var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apiksabāns ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kuras saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Šīs zāles nav ieteicamas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu AlAT/AsAT līmeni $>2 \times$ NAR vai kopējo bilirubīnu $\geq 1,5 \times$ NAR tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāpārbauda aknu funkcionālie testi.

Mijiedarbība ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem

Apiksabānu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaikus saņem ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piem., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāžu inhibitoriem (piem., ritonavīru). Šīs zāles var palielināt apiksabāna iedarbību 2 reizes (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai vairāk, ja ir papildu faktori, kas palielina apiksabāna iedarbību (piemēram, smagi nieru darbības traucējumi).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P-gp induktoriem

Vienlaicīga apiksabāna lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) var samazināt apiksabāna iedarbību par $\sim 50\%$. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar priekškambaru mirgošanu, apiksabānu lietojot vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, samazinājās apiksabāna efektivitāte un bija lielāks asiņošanas risks nekā lietojot apiksabānu vienu pašu.

Uz pacientiem, kuri vienlaikus tiek sistēmiski ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, attiecas šādi ieteikumi (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijs profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei apiksabāns jālieto piesardzīgi;
- apiksabāna lietošana DVT un PE ārstēšanai nav atļauta, jo var tikt ietekmēta efektivitāte.

Gūžas kaula kakliņa lūzuma operatīva ārstēšana

Pacientiem, kuriem tiek veikta operatīva gūžas kaula kakliņa lūzuma ārstēšana, apiksabāna lietošanas efektivitāte un drošums klīniskajos pētījumos nav izvērtēti. Tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Laboratoriskie rādītāji

Izmaiņas asinsreces testos [piem., protrombīna laiks (PT), INR un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT)] notiek atbilstoši apiksabāna darbības mehānismam. Lietojot plānoto terapeitisko devu, izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga izteikta dažādība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

Apixaban Teva satur laktazi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Apixaban Teva satur mazāk par 1 mmol nātrija katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

Vienlaicīga apiksabāna un ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) – spēcīga CYP3A4 un P-gp inhibitora – lietošana 2 reizes palielina vidējo apiksabāna AUC un 1,6 reizes palielina vidējo apiksabāna C_{max} .

Apiksabāna lietošana nav ieteicama pacientiem, kas vienlaikus saņem sistēmisku terapiju ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas nav abu vielu - gan CYP3A4, gan P-gp spēcīgi inhibitori (piemēram, amiodarons, klaritromīcīns, diltiazems, flukonazols, naproksēns, hinidīns, verapamils) apiksabāna koncentrāciju plazmā palielinās mazāk. Apiksabāna devas pielāgošana nav nepieciešama, ja tas tiek lietots vienlaikus ar līdzekļiem, kuri nav spēcīgi abu vielu - CYP3A4 un P-gp inhibitori. Piemēram, diltiazems (360 mg vienu reizi dienā) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vāju P-gp inhibitoru, un tas palielina vidējo apiksabāna AUC 1,4 reizes un C_{max} 1,3 reizes. Naproksēns (vienreizēja 500 mg deva), kas ir P-gp inhibitor, bet nav CYP3A4 inhibitor, 1,5 reizes un 1,6 reizes palielina attiecīgi apiksabāna vidējo AUC un C_{max} . Klaritromīcīns (500 mg divas reizes dienā) ir P-gp inhibitor un spēcīgs CYP3A4 inhibitor, 1,6 reizes un 1,3 reizes palielina attiecīgi apiksabāna vidējo AUC un C_{max} .

CYP3A4 un P-gp induktori

Vienlaicīga apiksabāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora – lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksabāna AUC un C_{max} . Apiksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksabāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, apiksabāns VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai celgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijs profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kuri vienlaikus tiek sistēmiski ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, DVT un PE ārstēšanai apiksabāns nav ieteicams, jo var mazināties tā efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori, SSRI/SNRI un NPL

Paaugstinātā asiņošanas riska dēļ jebkādu citu antikoagulantu vienlaikus lietošana ir kontrindicēta, izņemot specifiskos apstākļos, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija, kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc enoksaparīna (vienreizēja 40 mg deva) un apiksabāna (vienreizēja 5 mg deva) kombinētas lietošanas novēroja aditīvu ietekmi uz anti-Xa faktora aktivitāti.

Vienlaikus lietojot apiksabānu un 325 mg ASS vienu reizi dienā, nenovēroja farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību.

I fāzes pētījumos, vienlaikus lietojot apiksabānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā), apiksabānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā vai prasugrelu (pa 60 mg un vēlāk pa 10 mg vienu reizi dienā), netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu aggregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksabāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda apiksabāna viena paša iedarbībai.

Naproksēns (500 mg), kurš ir P-gp inhibitor, 1,5 reizes un 1,6 reizes palielināja attiecīgi apiksabāna vidējo AUC un C_{max} . Atbilstošu asinsreces testu pieaugumu novēroja apiksabānam. Pēc vienlaicīgas apiksabāna un naproksēna lietošanas netika konstatētas ne izmaiņas arahidonskābes ierosinātajā trombocītu aggregācijā, ko ietekmē naproksēns, ne arī klīniski būtisks asins tecēšanas laika pieaugums.

Neskatoties uz šo atradi, var būt individuāli ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, ja apiksabānu lieto vienlaikus ar antiagregantiem. Apiksabānu jālieto piesardzīgi, ja vienlaikus lieto SSRI/SNRI, NSPIL, ASS un/vai P2Y12 inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas pieredze ar citiem trombocītu aggregācijas inhibitoriem (piemēram, GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, dipiridamolu, dekstrānu un sulfpirazonu) vai trombolītiskiem līdzekļiem ir ierobežota. Šādi līdzekļi var palielināt asiņošanas risku, tāpēc to vienlaicīga lietošana ar apiksabānu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot apiksabānu kopā ar atenololu vai famotidīnu, netika novērota klīniski būtiska farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Vienlaikus lietojot 10 mg apiksabāna un 100 mg atenolola, netika novērota klīniski būtiska ietekme uz apiksabāna farmakokinētiku. Pēc abu zāļu vienlaicīgas lietošanas apiksabāna vidējais AUC un C_{max} bija par 15% un 18% zemāks nekā monoterapijas gadījumā. Lietojot 10 mg apiksabāna kopā ar 40 mg famotidīna, nenovēroja ietekmi uz apiksabāna AUC vai C_{max} .

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā pacientiem, netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 ($IC50 > 45 \mu M$) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 ($IC50 > 20 \mu M$). Līdz koncentrācijai $20 \mu M$ apiksabāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksabāns ietekmēs to vienlaikus lietoto zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P-gp inhibitoris.

Veselām personām veiktajos pētījumos, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīna, naproksēna vai atenolola farmakokinētiku.

Digoksīns

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā) – P-gp substrāta – lietošana neietekmēja digoksīna AUC un C_{max} . Tādējādi apiksabāns neinhibē P-gp substrātu transportu.

Naproksēns

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un naproksēna (500 mg), bieži izmantota NPL, devu, naproksēna AUC vai C_{max} nemainījās.

Atenolols

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un atenolola (100 mg), bieži izmantota bēta blokatora, devu, atenolola farmakokinētika nemainījās.

Aktivētā ogle

Aktivētās ogles lietošana samazina apiksabāna iedarbību (skatīt 4.9. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**Grūtniecība**

Dati par apiksabāna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no apiksabāna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai apiksabāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati dzīvniekiem liecina, ka apiksabāns izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt barošanu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar apiksabānu, izvērtējot ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu sievietei no terapijas.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem, kuros lietots apiksabāns, netika konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apixaban Teva neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 7 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 21 000 pacientu – vairāk nekā 5000 pacientu VTEp pētījumos, vairāk nekā 11 000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 20 dienas, 1,7 gadi un 221 diena (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežas blakusparādības bija hemorāģijas, sasitumi, deguna asiņošana un hematomu rašanās (informāciju par nevēlamajām blakusparādībām atbilstoši indikācijām skatīt 2. tabulā).

VTEp pētījumos nevēlamas blakusparādības novēroja 11% pacientiem, kuri divas reizes dienā lietoja 2,5 mg lielas apiksabāna devas. Pētījumos, kuru laikā apiksabāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu, ar asiņošanu saistīto apiksabāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija 10%.

NVPM pētījumos, kuru laikā apiksabāns tika salīdzināts ar varfarīnu vai acetilsalicīlskābi, ar asiņošanu saistīto apiksabāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija attiecīgi 24,3% un 9,6%. Pētījumā, kura laikā apiksabāns tika salīdzināts ar varfarīnu, pēc apiksabāna lietošanas novērotas masīvas (saskaņā ar ISTH klasifikāciju) kuņķa-zarnu trakta (arī KZT augšdaļas un lejasdaļas, taisnās zarnas) asiņošanas sastopamība bija 0,76% gadā. Masīvas intraokulāras asiņošanas (saskaņā ar ISTH klasifikāciju) sastopamība pēc apiksabāna lietošanas bija 0,18% gadā.

VTEt pētījumos ar asiņošanu saistīto apiksabāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija 15,6% pētījumā, kurā apiksabāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu/varfarīnu, un 13,3% pētījumā, kurā apiksabāns tika salīdzināts ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasei un sastopamības biežumam iedalot tās šādās grupās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) attiecīgi VTEp, NVPM un VTEt gadījumos.

2. tabula: Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	VTE profilakse pieaugušajiem, kam veikta plānveida gūžas vai celgalā locītavas endoprotezēšana (VTEp)	Insulta un sistēmiskas embolijs profilaksei pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)	DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt)
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Anēmija	Bieži	Bieži	Bieži
Trombocitopēnija	Retāk	Retāk	Bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			
Hipersensitivitāte, alerģiska tūksa un anafilakse	Reti	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk	Retāk*

Angioedēma	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Cerebrāla asiņošana†	Nav zināmi	Retāk	Reti
<i>Acu bojājumi</i>			
Asiņošana acī (tajā skaitā konjunktīvas asiņošana)	Reti	Bieži	Retāk
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			
Asiņošana, hematoma	Bieži	Bieži	Bieži
Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija)	Retāk	Bieži	Retāk
Intraabdomināla asiņošana	Nav zināmi	Retāk	Nav zināmi
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības</i>			
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži
Asiņu spļaušana	Reti	Retāk	Retāk
Asiņošana elpcelos	Nav zināmi	Reti	Reti
<i>Kuņķa-zarnu trakta traucējumi</i>			
Slikta dūša	Bieži	Bieži	Bieži
Gastrointestināla asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži
Hemoroīdu asiņošana	Nav zināmi	Retāk	Retāk
Mutes asiņošana	Nav zināmi	Retāk	Bieži
Asiņaini izkārniņumi	Retāk	Retāk	Retāk
Rektāla asiņošana, smaganu asiņošana	Reti	Bieži	Bieži
Retroperitoneāla asiņošana	Nav zināmi	Reti	Nav zināmi
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartāminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs	Retāk	Retāk	Retāk
Gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Bieži	Bieži
Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Retāk	Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
Izsitumi	Nav zināmi	Retāk	Bieži
Alopēcija	Reti	Retāk	Retāk
Daudzformu eritēma	Nav zināmi	Ļoti reti	Nav zināmi
Ādas vaskulīts	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			
Asiņošana muskuļos	Reti	Reti	Retāk
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			

Hematūrija	Retāk	Bieži	Bieži
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			
Patoloģiska vagināla asiņošana, urogenitāla asiņošana	Retāk	Retāk	Bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>			
Asiņošana ievadīšanas vietā	Nav zināmi	Retāk	Retāk
<i>Izmeklējumi</i>			
Pozitīvs tests uz slēptām asinīm	Nav zināmi	Retāk	Retāk
<i>Traumas, saindēšanā un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>			
Sasitums	Bieži	Bieži	Bieži
Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematomas veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā	Retāk	Retāk	Retāk
Traumatiska asiņošana	Nav zināmi	Retāk	Retāk

*CV185057 pētījumā (ilgtermiņa VTE profilakse) netika ziņots par ġeneralizētās niezes gadījumiem.

† Terms "Cerebrāla asiņošana" attiecas uz visa veida intrakraniālām vai intraspinalām hemorāgijām (piemēram, hemorāgisko insultu vai *putamen*, smadzenišu, intraventrikulāru vai subdurālu asiņošanu).

Tāpat kā lietojot jebkuru antikoagulantu, apiksabāna lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkuriem audiem vai orgāniem, kas var radīt posthemorāgisku anēmiju. Pazīmes, simptomi un smagums atšķirsies atkarībā no asiņošanas vietas un intensitātes vai apjoma (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtrauktī uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Apiksabāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāgisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piem., kirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai Xa faktora inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos veselām personām 3 līdz 7 dienas iekšķīgi lietojot apiksabānu devās līdz 50 mg dienā (25 mg divas reizes dienā 7 dienas vai 50 mg vienu reizi dienā 3 dienas), netika novērotas klīniski būtiskas blakusparādības.

Veselām personām aktivētās ogles lietošana 2 un 6 stundas pēc 20 mg lielas apiksabāna devas samazināja vidējo apiksabāna AUC attiecīgi par 50% un 27%, bet neietekmēja C_{max}. Vidējais apiksabāna eliminācijas pusperiodes samazinājās no 13,4 stundām, lietojot apiksabānu vienu pašu, līdz 5,3 un 4,9 stundām, 2 un 6 stundas pēc apiksabāna lietojot aktivēto oglī. Tādējādi apiksabāna pārdozēšanas vai nejaušas lietošanas gadījumos var būt noderīga aktivētās ogles lietošana.

Situācijās, kad dzīvību apdraudošas vai nekontrolētas asiņošanas dēļ ir nepieciešama antikoagulējošās iedarbības atcelšana, ir pieejams Xa faktora inhibitoru iedarbību atcelošs līdzeklis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var arī apsvērt protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā VIIa faktora ievadišanu. Apiksabāna farmakodinamiskās iedarbības atcelšanu, par ko liecināja izmaiņas trombīna veidošanās testā, novēroja infūzijas beigās, un sākuma vērtība veselām personām tika sasniegta 4 stundās pēc 4-faktoru PKK 30 minūšu infūzijas sākšanas. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4-faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu indivīdiem, kas ir saņēmuši apiksabānu. Šobrīd nav pieredzes par rekombinantā VIIa faktora lietošanu personām, kas saņem apiksabānu. Atkarībā no asiņošanas samazināšanās var apsvērt atkārtotu rekombinantā VIIa faktora ievadišanu un devas titrēšanu.

Atkarībā no vietējās pieejamības masīvas asiņošanas gadījumā nepieciešama koagulācijas speciālista konsultācija.

Nozīmējot iekšķīgi vienreizēju 5 mg apiksabāna devu pacientiem ar niero slimību terminālā stadijā, hemodialīze samazināja apiksabāna AUC par 14 %. Tāpēc maz ticams, ka hemodialīze būs efektīva apiksabāna pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie Xa faktora inhibitori, ATĶ kods: B01AF02

Darbības mehānisms

Apiksabāns ir spēcīgs, iekšķīgi lietojams, atgriezenisks, tiešs un izteikti selektīvs Xa faktora inhibitors. Lai mazinātu asins recēšanu tam nav nepieciešams antitrombīns III. Apiksabāns inhibē brīvo un pie tromba piesaistīto Xa faktoru un protrombināzi. Apiksabāns tieši neietekmē trombocītu agregāciju, bet tā tiek ietekmēta netieši, kavējot trombīna veidošanos. Inhibējot Xa faktoru, apiksabāns kavē trombīna veidošanos un trombu rašanos. Apiksabāna preklīniskajos pētījumos, dzīvnieku modeļiem lietojot devas, pie kurām saglabājās hemostāze, tika konstatēta asins reci mazinoša iedarbība, novēršot arteriālu un venozu trombozi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Apiksabāna farmakodinamiskā iedarbība atbilst tā darbības mehānismam (Xa faktora inhibīcijai). Apiksabāna izraisītās Xa faktora inhibīcijas dēļ pieaug asinsreces testu rezultāti, piemēram, protrombīna laiks (PT), INR un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT). Lietojot plānoto terapeitisko devu, izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga izteikta variabilitāte. Šos testus nav ieteicams izmantot apiksabāna farmakodinamiskās iedarbības novērtēšanai. Trombīna veidošanās testā apiksabāns samazināja endogēno trombīna potenciālu – trombīna veidošanās rādītāju cilvēka plazmā.

Apiksabānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora komplektos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras.

Klinisko pētījumu dati pieejami tikai Rotachrom® heparīna hromogēnai analīzei. Anti-Xa faktora aktivitātei piemīt ļoti tieša, lineāra saistība ar apiksabāna koncentrāciju plazmā – tā ir maksimāla laikā, kad apiksabāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti ir apmēram lineāra plašam apiksabāna devas diapazonam.

3. tabulā redzama sagaidāmā iedarbība līdzsvara stāvoklī un anti-Xa faktora aktivitāte katras indikācijas gadījumā. Pacientiem, kas apiksabānu lietoja VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa endoprotezēšanas operācijas, rezultātu svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,6 reizes. Pacientiem ar nevalvulārās izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri apiksabānu lietoja insulta un sistēmiskas embolijs profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz

zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,7 reizes. Pacientiem, kuri apiksabānu lietoja DVT un PE ārstēšanai vai recidivējoša DVT un PE profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 2,2 reizes.

3. tabula: Sagaidāmā apiksabāna iedarbība līdzsvara stāvoklī un anti-Xa aktivitāte

	Apiks. C_{\max} (ng/ml)	Apiks. C_{\min} (ng/ml)	Apiks. anti-Xa aktivitāte maks. (SV/ml)	Apiks. anti-Xa aktivitāte min. (SV/ml)
Mediāna [5.; 95. procentīle]				
<i>VTE profilakse: gūžas vai ceļa plānveida endoprotezēšanas operācija</i>				
2,5 mg divas reizes dienā	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse: NVPM</i>				
2,5 mg divas reizes dienā*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg divas reizes dienā	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt)</i>				
2,5 mg divas reizes dienā	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg divas reizes dienā	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg divas reizes dienā	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populācija ar pielāgotu devu, nēmot vērā 2 no 3 devas samazināšanas kritērijiem ARISTOTLE pētījumā.

Lai gan apiksabāna terapijas laikā nav nepieciešama regulāra zāļu iedarbības kontrole, kalibrēta kvantitatīva anti-Xa faktora analīze var būt noderīga atsevišķos gadījumos, kad informācija par apiksabāna iedarbību var palīdzēt lēmumu pieņemšanā, piem., pārdozēšanas un ārkārtas situācijās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

VTE profilakse (VTEp): gūžas vai ceļa locītavas plānveida endoprotezēšanas operācija

Apiksabāna klīniskā programma tika veidota, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu VTE profilaksē plašam pieaugušu pacientu lokam, kam tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšana. Divos pivotālos, dubultmaskētos daudzniecīgajos pētījumos kopumā tika randomizēti 8464 pacienti, un tika salīdzināta iekšķīga 2,5 mg apiksabāna lietošana divas reizes dienā (4 236 pacienti) ar 40 mg enoksaparīna lietošanu vienu reizi dienā (4228 pacienti). No visiem pacientiem 1262 pacienti (618 apiksabāna grupā) bija 75 gadus veci vai vecāki, 1004 pacienti (499 apiksabāna grupā) bija ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), 1495 pacienti (743 apiksabāna grupā) ar $\text{ĶMI} \geq 33 \text{ kg/m}^2$ un 415 pacienti (203 apiksabāna grupā) ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

ADVANCE-3 pētījumā tika iekļauti 5407 pacienti, kam tika veikta plānveida gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija un ADVANCE-2 pētījumā tika iekļauti 3057 pacienti, kam tika veikta plānveida ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija. Dalībnieki saņēma vai nu 2,5 mg apiksabāna iekšķīgi divas reizes dienā (po bid), vai arī 40 mg enoksaparīna subkutāni vienu reizi dienā (s.c. od). Pirmā apiksabāna deva tika lietota 12 līdz 24 stundas pēc operācijas, bet enoksaparīna terapija tika

uzsākta 9 līdz 15 stundas pirms operācijas. Gan apiksabānu, gan enoksaparīnu lietoja 32-38 dienas ADVANCE-3 pētījumā un 10-14 dienas ADVANCE-2 pētījumā.

Saskaņā ar pacientu slimību vēsturi, ADVANCE-3 un ADVANCE-2 pacientu populācijā (8464 pacienti) 46% slimojā ar hipertensiju, 10% ar hiperlipidēmiju, 9% ar diabētu un 8% ar koronāro sirds slimību.

Apiksabānam salīdzinājumā ar enoksaparīnu pierādīti statistiski labāki rezultāti, samazinot primārā mērķa kritērija – visu VTE izraisītu/jebkādas etioloģijas nāves gadījumu saliktā kritērija, sastopamības biežumu, kā arī galvenā VTE mērķa kritērija – proksimālas DVT, neletālas PE un VTE izraisītu nāves gadījumu saliktā kritērija sastopamības biežumu gan plānveida gūžas locītavas endoprotezēšanas grupā, gan plānveida ceļa locītavas endoprotezēšanas grupā (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pivotālajos III fāzes pētījumos

Pētījums	ADVANCE-3 (gūža)			ADVANCE-2 (celgals)		
Pētījuma zāles Deva Ārstēšanas ilgums	Apiksabāns 2,5 mg p.o. divreiz dienā 35 ± 3 d.	Enoksaparīns 40 mg s.c. vienreiz dienā 35 ± 3 d.	p-vērtība	Apiksabāns 2,5 mg p.o. divreiz dienā 12 ± 2 d.	Enoksaparīns 40 mg s.c. vienreiz dienā 12 ± 2 d.	p-vērtība
Kopējais VTE izraisītu/jebkādas etioloģijas nāves gadījumu skaits						
Notikumu/personu skaits Notikumu attiecība	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Relatīvais risks 95% TI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Plaša VTE						
Notikumu/personu skaits Notikumu attiecība	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0.0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Relatīvais risks 95% TI	0.40 (0.15, 0.80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Paciēniem, kas ārstēšanā saņēma 2,5 mg apiksabāna, novēroja līdzīgu drošuma mērķa kritēriju – masīvas asiñošanas, masīvas un KNNM asiñošanas saliktā kritērija un visa veida asiñošanas, sastopamības biežumu kā paciēniem, kas ārstēšanā saņēma 40 mg enoksaparīna (skatīt 5. tabulu). Visi asiñošanas kritēriji ietvēra operācijas vietas asiñošanu.

5. tabula. Asiñošanas rezultāti pivotālos III fāzes pētījumos*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabāns 2,5 mg p.o. divas reizes dienā 35 ± 3 dienas	Enoksaparīns 40 mg s.c. vienu reizi dienā 35 ± 3 dienas	Apiksabāns 2,5 mg p.o. divas reizes dienā 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg s.c. vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas
Visi ārstētie	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Ārstēšanas periods¹				
Masīva	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Letāla	0	0	0	0
Masīva + KNNM asiñošana	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)

Visi	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Pēcoperācijas ārstēšanas periods²				
Masīva	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Letāla	0	0	0	0
Masīva + KNNM asiņošana	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Visi	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Visi asiņošanas kritēriji ietvēra operācijas vietas asiņošanu.

¹ Ietver notikumus, kas novēroti pēc pirmās enoksaparīna devas (pirms operācijas).

² Ietver notikumus, kas novēroti pēc pirmās apiksabāna devas (pēc operācijas).

II un III fāzes pētījumos plānveida gūžas un ceļa locītavas protezēšanas operāciju gadījumā blakusparādību – asiņošanas, anēmijas un transamināžu noviržu (piemēram, AlAT līmeņa) – kopējā sastopamība pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, skaitliski bija mazāka nekā enoksaparīna lietošanas gadījumā.

Ceļa locītavas endoprotezēšanas pētījumā paredzētajā ārstēšanas perioda laikā apiksabāna grupā diagnosticēja 4 PE gadījumus salīdzinājumā ar 0 gadījumiem enoksaparīna grupā. Šo lielāko PE skaitu nevar izskaidrot.

Insulta un sistēmiskas embolijs profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelmes priekškambaru mirgošanu (NVPM)

Klīniskajā programmā (ARISTOTLE: apiksabāns vs varfarīns, AVERROES: apiksabāns vs ASS) pavisam randomizēti 23 799 pacienti, no tiem 11 927 tika randomizēti apiksabāna saņemšanai.

Programma tika veidota, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu insulta un sistēmiskas embolijs profilaksē pacientiem ar nevalvulāras izcelmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem papildu riska faktoriem, proti:

- iepriekš pārciests insults vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL),
- vecums ≥ 75 gadi,
- hipertensija,
- cukura diabēts,
- simptomātiska sirds mazspēja (\geq II klase pēc NYHA klasifikācijas).

ARISTOTLE PĒTĪJUMS

ARISTOTLE pētījumā pavisam randomizēts 18 201 pacients dubultmaskētai terapijai ar apiksabānu 5 mg divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā atsevišķai pacientu grupai [4,7%]; skatīt 4.2. apakšpunktu) vai varfarīnu (INR mērķielums robežās 2,0-3,0); pacienti pētījuma aktīvo vielu saņēma vismaz 20 mēnešus. Vidējais vecums bija 69,1 gads, vidējais CHADS₂ skalas rādītājs bija 2,1, un 18,9% pacientu bija pārcietuši insultu vai TIL.

Šai pētījumā apiksabāns, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija, proti, insulta (hemorāģiska vai išēmiska) un sistēmiskas embolijs novēršanas (skatīt 6. tabulā), bija statistiski nozīmīgi pārāks pār varfarīnu.

6. tabula. Efektivitātes rādītāji pacientiem ar priekškambaru mirgošanu ARISTOTLE pētījumā

	Apiksabāns N=9120 n (%/gadi)	Varfarīns N=9081 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p-vērtība
Insults vai sistēmiska embolijs	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insults				
išēmisks vai neprecizēts	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
hemorāģisks	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	

Sistēmiska embolijs	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	
---------------------	-----------	-----------	-------------------	--

Pacientiem, kas bija randomizēti varfarīna grupā, procentuālā laika mediāna terapeitiskajās (TTR-time in therapeutic range) (INR 2-3) bija 66%.

Apiksabāna grupā insulta un sistēmiskas embolijs gadījumu skaita samazinājums bija lielāks, salīdzinot ar varfarīnu, visos TTR centra līmeņos; attiecībā pret centrālo lielumu augstākajā TTR kvartīlē apiksabāna riska attiecība pret varfarīnu bija 0,73 (95% TI; 0,38, 1,40).

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji – masīva asiņošana un nāve visu iemeslu dēļ – pārbaudīti, izmantojot iepriekš noteiktu hierarhisku testēšanas stratēģiju, lai pētījumā kontrolētu kopējo I tipa kļūdu. Statistiski nozīmīgs pārākums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un nāves gadījumiem visu iemeslu dēļ (skatīt 7. tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārākums pār varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

7. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji pacientiem ar priekškambaru mirgošanu ARISTOTLE pētījumā

	Apiksabāns N = 9088 n (%/gadi)	Varfarīns N = 9052 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p-vērtība
Asiņošana				
Masīva*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
letāla	10 (0,06)	37 (0,24)		
intrakraniāla	52 (0,33)	122 (0,80)		
Masīva + KNNM asiņošana	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Kopā	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Pārējie mērķa kritēriji				
Nāve visu iemeslu dēļ	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Miokarda infarkts	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Masīva asiņošana definēta atbilstoši Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis) kritērijiem.

Blakusparādību dēļ no ARISTOTLE pētījuma izstājās 1,8% apiksabāna grupas pacientu un 2,6% varfarīna grupas pacientu.

Efektivitātes rezultāti iepriekš noteiktās apakšgrupās, kas izvēlētas pēc CHADS₂ rādītāja, vecuma, ķermeņa masas, dzimuma, nieru funkcijas, insulta vai TIL anamnēzē, un diabēta, atbilda primārajiem efektivitātes rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

Pēc ISTH kritērijiem masīvas gastrointestinālas asiņošanas (ieskaitot kuņķa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) sastopamība apiksabāna grupā bija 0,76%/gadā un varfarīna grupā – 0,86%/gadā.

Masīvas asiņošanas rezultāti iepriekš noteiktās apakšgrupās, kas izvēlētas pēc iegūtā CHADS₂ rādītāja, vecuma, ķermeņa masas, dzimuma, nieru funkcijas, insulta vai TIL anamnēzē un diabēta, atbilda rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

AVERROES PĒTĪJUMS

AVERROES pētījumā randomizēti 5598, pēc pētnieka uzskata, KVA terapijai nepiemēroti pacienti, lai saņemtu vai nu 5 mg apiksabāna divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā noteiktiem

pacientiem [6,4%]; skatīt 4.2. apakšpunktu), vai ASS. ASS tika lietota pētnieka parakstītā devā pa 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) vai 324 mg (6,6%) vienu reizi dienā. Pacienti saņēma pētījuma aktīvo vielu vidēji 14 mēnešus. Pacientu vidējais vecums bija 69,9 gadi, vidējais CHADS₂ rādītājs bija 2,0, un 13,6% pacientu bija iepriekš pārcietuši insultu vai TIL.

Bieži iemesli, kādēļ KVA terapija AVERROES pētījumā izrādījās nepiemērota, bija šādi: nav/maz ticama iespēja iegūt INR paraugu vajadzīgajos laika intervālos (42,6%), pacienta atteikšanās ārstēties ar KVA (37,4%), CHADS₂ rādītājs = 1 un ārsts neiesaka KVA (21,3%), nevar paļauties, ka pacients ievēros KVA zāļu lietošanas instrukciju (15,0%), un grūtības/sagaidāmas grūtības sazināties ar pacientu, ja būtu nepieciešama steidzama devas maiņa (11,7%).

Pēc neatkarīgās Datu monitorēšanas komitejas ieteikuma, AVERROES pētījums slēgts priekšlaikus, jo bija skaidri pierādīta insulta un sistēmiskas embolijs gadījumu skaita samazināšanās ar pieņemamu drošuma profili.

No AVERROES pētījuma blakusparādību dēļ izstājās 1,5% apiksabāna grupas pacientu un 1,3% ASS grupas pacientu.

Pētījumā apiksabāns salīdzinājumā ar ASS bija statistiski nozīmīgi pārāks primārā mērķa kritērija – insulta (hemorāģiska, išēmiska vai nenorādīta) vai sistēmiskas embolijs – novēršanā (skatīt 8. tabulā).

8. tabula. Galvenie efektivitātes galarezultāti pacientiem ar priekškambaru mirgošanu AVERROES pētījumā

	Apiksabāns N = 2807 n (%/gadi)	ASS N = 2791 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p- vērtība
Insults vai sistēmiska embolijs*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Insults				
Išēmisks vai neprecizēts	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorāģisks	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistēmiska embolijs	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Insults, sistēmiska embolijs, MI vai vaskulāra nāve*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Miokarda infarkts	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskulāra nāve	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Nāve visu iemeslu dēļ†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Novērtēts ar secīgas testēšanas stratēģiju, lai kontrolētu kopējo I tipa klīudu pētījumā.

† Sekundārais mērķa kritērijs.

Masīvas asiņošanas sastopamības ziņā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp apiksabānu un ASS (skatīt 9. tabulā).

9. tabula. Asiņošanas gadījumi pacientiem ar priekškambaru mirgošanu AVERROES pētījumā

	Apiksabāns N = 2798 n(%/gadi)	ASS N = 2780 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p- vērtība
Masīva asiņošana*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Letāla, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniāla, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Masīva + KNNM asiņošana†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144

Kopā	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017
------	-------------	------------	-------------------	--------

*Masīva asiņošana definēta atbilstoši Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH) kritērijiem.

† Klīniski nozīmīga, ne masīva asiņošana.

NVPM pacienti ar AKS un/vai kuriem tiek veikta PKI

Atklātā, randomizētā, kontrolētā, 2×2 faktoru plānojuma pētījumā AUGUSTUS, tika iekļauti 4614 pacienti ar NVPM, kuriem bija AKS (43%) un/vai tika veikta PKI (56%). Visi pacienti saņēma P2Y12 inhibitora (klopidogrels: 90,3%) pamatterapiju, kas bija parakstīta saskaņā ar vietējiem aprūpes standartiem.

Pacienti tika randomizēti līdz 14 dienām pēc AKS un/vai PKI šādās terapijas grupās: 5 mg apiksabāns divas reizes dienā (2,5 mg divas reizes dienā, ja atbilda diviem vai vairāk devas samazināšanas kritērijiem; 10% saņēma zemāko devu) vai VKA, kā arī ASS (81 mg vienu reizi dienā) vai placebo. Vidējais vecums bija 69,9 gadi, 94% randomizēto pacientu CHA2DS₂-VASc rādītājs bija >2 un 47% HAS-BLED rādītājs bija >3 . Pacientiem, kuri bija randomizēti VKA saņemšanai, procentuālais laiks terapeitiskajās robežās (TTR – proportion of time in therapeutic range) (INR 2–3) bija 56%, un 32% laika bija zem TTR un 12% laika virs TTR diapazona.

AUGUSTUS primārais mērķis bija novērtēt drošumu, ar ISTH masīvu vai KNNM asiņošanu kā primāro mērķa kritēriju. Salīdzinājumā starp apiksabānu un VKA ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro drošuma mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 241 (10,5%) un 332 (14,7%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā ($RA=0,69$; 95% TI: 0,58; 0,82; divpusējs $p<0,0001$ vismaz līdzvērtīgam rezultātam un $p<0,0001$ pārākumam). VKA terapijai veiktās papildu analīzes, izmantojot TTR apakšgrupas, uzrādīja, ka visbiežāk asiņošana bija saistīta ar zemāko TTR kvartīli. Asiņošanas biežums bija līdzīgs apiksabānam un TTR augstākajai kvartīlei.

Salīdzinājumā starp ASS un placebo ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 367 (16,1%) un 204 (9,0%) pacientu attiecīgi ASS grupā un placebo grupā ($RA=1,88$; 95% TI: 1,58; 2,23; divpusējais $p<0,0001$).

Konkrēti, saņemot ārstēšanu ar apiksabānu, masīva vai KNNM asiņošana radās 157 (13,7%) un 84 (7,4%) pacientu attiecīgi ASS grupā un placebo grupā. Saņemot ārstēšanu ar VKA, masīva vai KNNM asiņošana notika 208 (18,5%) un 122 (10,8%) pacientu attiecīgi ASS grupā un placebo grupā.

Citas ārstēšanas reakcijas tika izvērtētas kā pētījuma sekundārais mērķis ar kombinētiem mērķa kritērijiem.

Salīdzinot apiksabānu un VKA, kombinētais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, novērots 541 (23,5%) un 632 (27,4%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā. Kombinēto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai išēmisku notikumu (insults, miokarda infarkts, stenta tromboze vai neatliekama revaskularizācija), novēroja 170 (7,4%) un 182 (7,9%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā.

Salīdzinot ASS un placebo, kombinēto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, novēroja 604 (26,2%) un 569 (24,7%) pacientiem attiecīgi ASS un placebo grupā. Kombinēto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai išēmisku notikumu (insults, miokarda infarkts, stenta tromboze vai neatliekama revaskularizācija), novēroja 163 (7,1%) un 189 (8,2%) pacientu attiecīgi ASS un placebo grupā.

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

Atklātā daudzcentru pētījumā EMANATE tika iekļauti 1500 pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši perorālu antikoagulantu terapiju vai to saņēma mazāk nekā pirms 48 stundām un kuriem bija ieplānota kardioversija NVPM ārstēšanai. Pacienti ar attiecību 1:1 tika randomizēti apiksabāna vai heparīna un/vai VKA saņemšanai, lai novērstu kardiovaskulārus notikumus. Pacientiem, kuriem kardioversiju bija nepieciešams veikt ātrāk, elektriska un/vai farmakoloģiska kardioversija tika veikta pēc vismaz 5 divas reizes dienā lietotām apiksabāna 5 mg devām (vai noteiktiem pacientiem – 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu)) vai vismaz 2 stundas pēc 10 mg piesātinošās devas (vai noteiktiem

pacientiem –5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu)). 342 apiksabāna grupas pacienti saņēma piesātinōšo devu (331 pacients saņēma 10 mg devu, un 11 pacienti saņēma 5 mg devu).

Apiksabāna grupā (n = 753) nekonstatēja nevienu insulta gadījumu (0%), savukārt heparīna un/vai VKA grupā (n = 747; RR 0,00; 95% TI 0,00; 0,64) tika konstatēti 6 (0,80%) insulta gadījumi.

Apiksabāna grupā nāve jebkāda iemesla dēļ iestājās 2 pacientiem (0,27%), savukārt heparīna un/vai VKA grupā – 1 pacientam (0,13%). Netika ziņots par sistēmiskas embolijs notikumiem.

Masīva asiņošana un KNNM asiņošana apiksabāna grupā tika konstatēta attiecīgi 3 (0,41%) un 11 (1,50%) pacientiem, salīdzinot ar 6 (0,83%) un 13 (1,80%) pacientiem heparīna un/vai VKA grupā.

Šī ievirzes pētījuma rezultāti apliecina līdzvērtīgu iedarbību un drošumu apiksabāna un heparīna un/vai VKA terapijas grupās kardioversijas pacientiem.

DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTE)

Klīniskā programma (pētījums AMPLIFY – apiksabāns salīdzinājumā ar enoksaparīnu/varfarīnu un AMPLIFY-EXT – apiksabāns salīdzinājumā ar placebo) bija izveidota tā, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu, ārstējot DVT un/vai PE (pētījumā AMPLIFY), kā arī lietojot ilgākai profilaktiskai DVT un/vai PE recidīvu terapijai pēc tam, kad pabeigta 6–12 mēnešus ilga DVT un/vai PE ārstēšana ar antikoagulantiem (pētījumā AMPLIFY-EXT). Abi pētījumi bija randomizēti, paralēlu grupu, dubultmaskēti un starptautiski. Tajos bija iekļauti pacienti ar simptomātisku proksimālu DVT vai simptomātisku PE. Par visiem galvenajiem drošuma un efektivitātes mērķa kritērijiem tika saņemts neatkarīgas, pētījuma organizētājiem nepazīstamas komitejas viedoklis.

PĒTĪJUMS AMPLIFY

Pētījumā AMPLIFY 5395 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar apiksabānu (perorāli pa 10 mg apiksabāna divas reizes dienā 7 dienas un vēlāk pa 5 mg apiksabāna divas reizes dienā 6 mēnešus) vai enoksaparīnu pa 1 mg/kg divas reizes dienā subkutāni vismaz 5 dienas (līdz sasniegts INR ≥ 2) un varfarīnu (mērķa INR 2,0–3,0) perorāli 6 mēnešus.

Dalībnieku vidējais vecums bija 56,9 gadi, un 89,8% randomizēto pacientu bija neprovocēti VTE gadījumi.

Varfarīna lietošanai randomizētiem pacientiem vidējais laiks, kurā tie atradās terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0–3,0), procentuāli bija 60,9%. Apiksabāns samazināja simptomātisku VTE recidīvu gadījumu sastopamību un ar šādiem gadījumiem saistītu mirstību dažādos centrālā TTR diapazona līmeņos, un visaugstākajā TTR kvartīlē attiecībā pret centru relatīvais risks salīdzinājumā ar enoksaparīnu/varfarīnu bija 0,79 (95% TI, 0,39;1,61).

Pētījuma ietvaros saskaņā ar vērtēšanas kritēriju (apstiprinātas, recidivējošas, simptomātiskas VTE – ne-letālas DVT vai ne-letālas PE, vai ar VTE saistītu nāves gadījumu sastopamības) analīzes apvienotajiem mērķa kritērijiem tika pierādīts, ka apiksabāns nav mazāk iedarbīgs par enoksaparīnu/varfarīnu (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Pētījumā AMPLIFY iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	Apiksabāns N=2609 n (%)	Enoksaparīns/varfarīns N=2635 n (%)	Relatīvais risks (95% TI)
VTE vai ar VTE saistīta nāve	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	

Ar VTE-saistīta nāve	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE vai nāve jebkāda iemesla dēļ	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE vai ar SAS-saistīta nāve	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, ar VTE saistīta nāve vai masīva asiņošana	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Nebija mazāk iedarbīgs par enoksaparīnu/varfarīnu (p vērtība < 0,0001).

Apiksabāna VTE sākotnējās terapijas efektivitāte visiem pacientiem, kuriem tika ārstēta PE (relatīvais risks 0,9; 95% TI 0,5;1,6) vai DVT (relatīvais risks 0,8; 95% TI 0,5;1,3), bija līdzvērtīga. Efektivitāte apakšgrupās, tostarp pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (KMI), nieru darbības, PE indeksa, DVT radīto trombu lokalizācijas un heparīna lietošanas anamnēzē, kopumā bija līdzvērtīga.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Atbilstoši šī pētījuma primārajam, ar drošumu saistītajam mērķa kritērijam apiksabāns bija statistiski pārāks par enoksaparīnu/varfarīnu (relatīvais risks 0,31; 95% TI, 0,17;0,55, p-vērtība < 0,0001) (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Pētījumā AMPLIFY iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti

	Apiksabāns N=2676 n (%)	Enoksaparīns/ varfarīns N=2689 n (%)	Relatīvais risks (95% TI)
Masīva asiņošana	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Masīva asiņošana + KNNM asiņošana	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Neliela asiņošana	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Visas formas	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Apiksabāna grupā apstiprināta masīva asiņošana un KNNM asiņošana jebkurā organisma daļā parasti tika novērota retāk nekā enoksaparīna/varfarīna grupā. Masīva kuņķa-zarnu trakta asiņošana (saskaņā ar ISTH klasifikāciju) tika novērota 6 (0,2%) ar apiksabānu ārstētiem pacientiem un 17 (0,6%) ar enoksaparīnu/varfarīnu ārstētiem pacientiem.

PĒTĪJUMS AMPLIFY-EXT

Pētījumā AMPLIFY-EXT kopā piedalījās 2482 pacienti, kuriem bija pabeigta 6–12 mēnešus ilga sākotnējā terapija ar antikoagulantiem. Šiem pacientiem tika randomizēti nozīmēta 12 mēnešus ilga ārstēšana ar 2,5 mg lielām apiksabāna devām divas reizes dienā, 5 mg lielām apiksabāna devām divas reizes dienā vai placebo lietošana. No šiem pacientiem 836 pacienti (33,7%) pirms iekļaušanas pētījumā AMPLIFY-EXT bija piedalījušies pētījumā AMPLIFY.

Dalībnieku vidējais vecums bija 56,7 gadi, un 91,7% randomizēto pacientu bija neprovocēti VTE gadījumi.

Šajā pētījumā abas apiksabāna devas bija statistiski pārākas par placebo attiecībā uz primāro mērķa kritēriju, ko definēja kā simptomātisku recidivējošu VTE – ne-letālu DVT vai ne-letālu PE, vai nāves gadījumu skaitu jebkāda iemesla dēļ (skatīt 12. tabulu).

12. tabula. Pētījumā AMPLIFY-EXT iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	Apiksabāns	Apiksabāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiks. 2,5 mg pret placebo	Apiks. 5,0 mg pret placebo
	n (%)				
Recidivējoša VTE vai nāve jebkāda iemesla dēļ	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)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Nāve jebkāda iemesla dēļ	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidivējoša VTE vai tās izraisīta nāve	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidivējoša VTE vai ar SAS saistīta nāve	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Ne-letāla DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Ne-letāla PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Ar VTE saistīta nāve	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-vērtība < 0,0001.

* Par pacientiem, kuriem ir bijis vairāk nekā viens ar jebkuru vērtēšanas mērķa kritēriju saistīts gadījums, tika ziņots tikai par pirmo gadījumu (piemēram, ja dalībniekam ir bijusi gan DVT, gan PE, ir ziņots tikai par DVT).

† Atsevišķiem dalībniekiem var būt bijis vairāk nekā viens gadījums, kas attiecas uz abiem klasifikācijas veidiem.

Apiksabāna efektivitāte VTE recidīvu profilaksei saglabājās visās apakšgrupās, tostarp tajās, kas definētas pēc vecuma, dzimuma, KMI un nieru darbības.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība ārstēšanas periodā. Pētījuma laikā masīvas asiņošanas sastopamība pēc abu apiksabāna devu lietošanas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīga no tās, kas novērota pēc placebo lietošanas. Grupās, kurās divas reizes dienā tika lietotas 2,5 mg lielas apiksabāna devas vai placebo, netika novērota statistiski nozīmīga masīvas asiņošanas + KNNM asiņošanas, nelielas vai jebkuras formas asiņošanas sastopamības atšķirība (skatīt 13. tabulu).

13. tabula. Pētījumā AMPLIFY-EXT iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti

	Apiksabāns	Apiksabāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)
--	------------	------------	---------	---------------------------

	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiks. 2,5 mg salīdzinot ar placebo	Apiks. 5,0 mg salīdzinot ar placebo
		n (%)			
Masīva asiņošana	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Masīva asiņošana + KNNM asiņošana	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Neliela asiņošana	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Visas formas	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Masīva kuņķa-zarnu trakta asiņošana (saskaņā ar ISTH klasifikāciju) tika novērota 1 pacientam (0,1%), kas lietoja 5 mg apiksabāna divas reizes dienā, nevienam pacientam no tiem, kas lietoja 2,5 mg apiksabāna divas reizes dienā, un 1 (0,1%) placebo saņēmušam pacientam.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur apiksabānu, vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar venozu un arteriālu emboliju un trombozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absolūtā apiksabāna biopieejamība devām līdz 10 mg ir aptuveni 50%. Apiksabāns strauji uzsūcas un sasniedz maksimālo koncentrāciju (C_{max}) 3 līdz 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Lietojot devas līdz 10 mg kopā ar uzturu, netiek ietekmēta apiksabāna AUC vai C_{max} . Apiksabānu var lietot neatkarīgi no ēdiensreizes.

Lietojot iekšķīgi līdz 10 mg apiksabāna, novēro lineāru farmakokinētiku, kad devas palielināšana izraisa proporcionālu iedarbības pieaugumu. Lietojot devas ≥ 25 mg, apiksabāna uzsūkšanos samazina noārdīšanās un tam samazinās biopieejamība. Apiksabāna iedarbības rādītājiem piemīt neliela līdz vidēji izteikta variabilitāte gan vienai personai, gan dažādām personām attiecīgi ~20% CV un ~30% CV.

Iedarbība pēc 10 mg apiksabāna lietošanas iekšķīgi 2 sasmalcinātu 5 mg tablešu, kas suspendētas 30 ml ūdens, veidā, bija salīdzināma ar iedarbību pēc 2 veselu 5 mg tablešu iekšķīgas lietošanas. Pēc 10 mg apiksabāna lietošanas iekšķīgi 2 sasmalcinātu 5 mg tablešu veidā ar 30 g ābolu biezena C_{max} un AUC bija attiecīgi par 21% un 16% zemāki, salīdzinot ar 2 veselu 5 mg tablešu lietošanu. Iedarbības samazinājums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.

Pēc sasmalcinātās un 60 ml G5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos ar veselām personām, kurās iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tableti.

Ņemot vērā paredzamo devai proporcionālo apiksabāna farmakokinētisko profilu, veiktajos pētījumos gūtie biopieejamības rezultāti ir piemērojami mazākām apiksabāna devām.

Izkliede

Cilvēkam ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izklieses tilpums (Vss) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

Apiksabāns tiek eliminēts pa vairākiem ceļiem. Pēc apiksabāna devas ievadišanas cilvēkiem aptuveni 25% no devas izdalījās metabolītu veidā un tos pārsvarā konstatēja fēcēs. Renālā ekskrēcija veido aptuveni 27% no kopējā apiksabāna klīrensa. Klīniskajos un neklīniskajos pētījumos tika novērota arī attiecīgi izdalīšanās ar žulti un tieša ekskrēcija zarnu traktā.

Apiksabāna kopējais klīrenss ir aptuveni 3,3 l/h un eliminācijas pusperiods – aptuveni 12 stundas.

O-demetylēšanās un hidroksilēšanās 3-oksipiperidinila daļā ir galvenās biotransformācijas pozīcijas. Apiksabāna metabolismā piedalās galvenokārt CYP3A4/5 un nedaudz arī CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 un 2J2. Cilvēka plazmā galvenais ar zāļu vielu saistītais komponents ir neizmainīta aktīvā viela, cirkulācijā nav sastopami aktīvi metabolīti. Apiksabāns ir transporta olbaltumvielu, P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (no 65 gadu vecuma) novēro augstāku koncentrāciju plazmā, nekā jaunākiem pacientiem – vidējās AUC vērtības ir aptuveni par 32% augstākas, bet C_{max} neatšķiras.

Nieru darbības traucējumi

Pie maksimālās apiksabāna koncentrācijas plazmā nenovēro ietekmi uz nieru funkciju. Novērtējot noteikto kreatīnīna klīrensu, tika konstatēta samazinātās nieru funkcijas saistība ar palielinātu apiksabāna iedarbību. Personām ar viegliem (kreatīnīna klīrenss 51-80 ml/min), vidēji smagiem (kreatīnīna klīrenss 30-50 ml/min) un smagiem (kreatīnīna klīrenss 15-29 ml/min) nieru darbības traucējumiem apiksabāna plazmas koncentrācija (AUC) pieauga par attiecīgi 16%, 29% un 44% salīdzinājumā ar personām ar normālu kreatīnīna klīrensu. Nieru darbības traucējumiem nav būtiskas ietekmes uz apiksabāna plazmas koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti.

Personām ar terminālu nieru slimību (TNS), lietojot atsevišķu apiksabāna 5 mg devu tūlīt pēc hemodialīzes, apiksabāna AUC palielinājās par 36 % salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru funkciju. Hemodialīze, kas uzsākta divas stundas pēc atsevišķas apiksabāna 5 mg devas lietošanas personām ar terminālu nieru slimību (TNS), samazināja apiksabāna AUC par 14%, kas atbilda apiksabāna dialīzes klīrensam 18 ml/min. Tāpēc maz ticams, ka hemodialīze var klūt par efektīvu apiksabāna pārdozēšanas ārstēšanas līdzekli.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā tika salīdzinātas 8 personas ar viegliem aknu darbības traucējumiem – A grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits 5 (n = 6) un punktu skaits 6 (n = 2), un 8 personas ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, B grupu pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits 7 (n = 6) un punktu skaits 8 (n = 2) ar 16 veselām kontroles personām, personām ar aknu darbības traucējumiem netika konstatētas atsevišķas 5 mg apiksabāna devas farmakokinētikas un farmakodinamikas izmaiņas. Izmaiņas anti-Xa faktora aktivitātē un INR bija līdzīgas veselām personām un personām ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Dzimums

Apiksabāna iedarbība sievietēm bija apmēram par 18% spēcīgāka nekā vīriešiem.

Etniskā piederība un rase

Analizējot I fāzes pētījumu rezultātus, netika konstatētas būtiskas atšķirības apiksabāna farmakokinētikā baltās rases, Āzijas izcelsmes un melnās/afroamerikāņu rases personām.

Farmakokinētikas analīžu rezultāti pacientiem, kuri saņēma apiksabānu, visumā atbilda šiem I fāzes pētījumu rezultātiem.

Kermenā masa

Salīdzinot ar personām, kuru ķermeņa masa ir no 65 līdz 85 kg, personām ar ķermeņa masu >120 kg novēro aptuveni par 30% vājāku apiksabāna iedarbību un personām ar ķermeņa masu <50 kg – par aptuveni 30% spēcīgāku iedarbību.

Farmakokinētikā/farmakodinamikā attiecība

Pēc plaša apiksabāna devu diapazona (0,5 – 50 mg) lietošanas tika pētīta farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) saistība starp apiksabāna plazmas koncentrāciju un vairākiem FD mērķa kritērijiem (anti-Xa faktora aktivitāte, INR, PT, aPTT). Saistību starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti vislabāk raksturo lineārais modelis. Pacientiem novērotā FK/FD saistība atbilda veselām personām novērotajai attiecībai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, fertilitāti un embrija-augļa attīstību, un juvenīlu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nozīmīgākā iedarbība, kas tika novērota atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, bija saistīta ar apiksabāna farmakodinamisko iedarbību uz asins koagulācijas raksturlielumiem. Toksicitātes pētījumos tika atklāta neliela tendence uz izteiktāku asiņošanu vai tās nebija. Tomēr, tā kā to varētu izraisīt vājāka neklīnisko sugu jutība, salīdzinot ar cilvēkiem, šis rezultāts jāinterpretē uzmanīgi, ekstrapolējot to uz cilvēkiem.

Žurku pienā tika konstatēta augsta zāļu koncentrācija, salīdzinot ar mātītes plazmu, attiecība (Cmax aptuveni 8, AUC aptuveni 30), iespējams, aktīva zāļu transporta pienā dēļ.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Nātrijs laurilsulfāts
Magnija stearāts

Apvalks:

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Triacetīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Caurspīdīgi PVH/PE/PVdH – alumīnija blisteri: 2 gadi

Balta ABPE pudelīte ar baltu, bērniem neatveramu, skrūvējamu PP vāciņu: 2 gadi

Balta ABPE pudelīte ar vates gabaliņu, ar baltu, bērniem neatveramu, skrūvējamu PP vāciņu: 2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/PE/PVdH – alumīnija dozējamu vienību blisteriekopojumi, kas satur 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 168 x 1, 200 x 1 apvalkotās tabletēs.

Balta ABPE pudelīte ar baltu, bērniem neatveramu, skrūvējamu PP vāciņu, kas satur 180, 200 vai 500 apvalkotās tabletēs.

Balta ABPE pudelīte ar vates gabaliņu, ar baltu, bērniem neatveramu, skrūvējamu PP vāciņu, kas satur 180, 200 vai 500 apvalkotās tabletēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm,
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0131

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022