

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 2,5 mg apvalkotā tablete satur 51,43 mg laktozes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Dzeltenas, apaļas tabletes ar iespiestu skaitli 893 vienā pusē un 2½ – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Venozu trombemboliju (VTE) 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 tranzitora išēmiska lēkme (TIL), vecums ≥ 75 gadi, hipertensija, cukura diabēts, simptomātiska sirds mazspēja (\geq II klase pēc NYHA klasifikācijas).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

Ārsts var apsvērt iespējamo agrīnākas antikoagulācijas sniegto guvumu VTE profilaksei, kā arī pēcoperācijas asiņošanas risku, lemjot par ievadīšanas laiku norādītajā intervālā.

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)

Eliquis ieteicamā deva ir 5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā.

Devas samazināšana

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, pacientam Eliquis jālieto nekavējoties, un pēc tam lietošana jāturpina divas reizes dienā, kā iepriekš.

Terapijas maiņa

No parenterālas antikoagulantu ievadīšanas var pāriet uz Eliquis (un otrādi) nākamās plānotās devas laikā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis

Mainot pacienta terapiju no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis, jāpārtrauc varfarīna vai cita KVA lietošana un Eliquis jālieto tad, kad internacionālais normalizētais rādītājs (INR) ir $< 2,0$.

Pāreja no Eliquis uz KVA terapiju

Mainot pacienta terapiju no Eliquis uz KVA, Eliquis jāturpina lietot vēl vismaz 2 dienas pēc KVA terapijas sākuma. Pēc 2 dienu ilgas Eliquis un KVA līdztekus terapijas pirms kārtējās Eliquis devas jānosaka INR. Vienlaicīga terapija ar Eliquis un KVA jāturpina, kamēr INR kļūst $\geq 2,0$.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav klīniskās pieredzes par lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss < 15 ml/min, vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, apiksbāna lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem vai mēreni izteiktiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu). Neliels klīnisko datu apjoms par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) liecina, ka apiksbāna koncentrācija plazmā šajā pacientu grupā ir palielināta, tāpēc apiksbāns šiem pacientiem jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem vai mēreni izteiktiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar seruma kreatinīnu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), kuru vecums ≥ 80 gadi vai ķermeņa svars ≤ 60 kg, jānozīmē apiksbāna mazākā deva – 2,5 mg divas reizes dienā.

Arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumu kritērijiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) jāsaņem apiksbāna mazākā deva – 2,5 mg divas reizes dienā.

Aknu darbības traucējumi

Eliquis 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 (ALAT/AsAT > 2 x NAR) vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5$ x NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Eliquis šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Jāpārbauda aknu funkcionālie testi pirms tiek sākta terapija ar Eliquis.

Kermena masa

VTEp – devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 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).

Gados vecāki pacienti

VTEp – 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).

Pediātriskā populācija

Eliquis drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

4.3 Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Klīniski būtiska akūta asiņošana.
- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2 apakšpunktu).
- Bojājums vai stāvoklis, kas saistās ar masīvas asiņošanas risku, piemēram, pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesena veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesena pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*UFH - unfractionated heparin*), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu u.c.), izņemot situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no apiksabāna (skatīt 4.2 apakšpunktu) vai *UFH* tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

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

Lai gan netiek prasīts apiksabāna terapijas laikā kontrolēt ekspozīciju, tomēr Rotachrom[®] anti-FXa tests var būt noderīgs īpašās situācijās, kad dati par apiksabāna ekspozīciju var palīdzēt pieņemt informētu klīnisko lēmumu, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumos (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citiem hemostāzi ietekmējošiem medikamentiem

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

Eliquis lietošana kopā ar antiagregantiem paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus ārstējas ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), ieskaitot acetilsalicilskābi.

Pēc operācijas nav ieteicams līdztekus Eliquis lietot citus trombocītu agregāciju kavējošus līdzekļus (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu un stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama mono vai duāla antitrombocitāra terapija, rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un potenciālais risks, iekams šo terapiju kombinēt ar Eliquis.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar priekškambaru mirgošanu ASS līdztekus lietošana palielināja apiksbāna 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 antitrombocitāras terapijas lietotāju skaits.

Klīniskā pētījumā ar augsta riska pacientiem pēc akūta koronārā sindroma, ko raksturoja multiplas kardiālas un nekardiālas blakusslimības un kuri lietoja ASS vai ASS kombinācijā ar klopidoģrēlu, ziņots par ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis* – Starptautiskā Trombozes un hemostāzes biedrība) masīvas asiņošanas riska nozīmīgu pieaugumu apiksbāna 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 apiksbānu, ir ļoti maz datu.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Eliquis lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvas procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena 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 jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

Pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskās iejaukšanās cik vien drīz iespējams jāatsāk apiksbāna lietošana ar nosacījumu, ka to atļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta adekvāta hemostāze.

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī Eliquis terapijas pārtraukšana sakarā ar akūtu asiņošanu, plānotu operāciju vai invazīvu procedūru pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar Eliquis 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 nepārejoša paralīze. Šo atgadījumu risku palielina epidurāla ilgkatetra izmantošana pēc operācijas vai hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana. Epidurāls vai intratekāls ilgkatetrs jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms Eliquis pirmās devas. Risku palielina arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas. Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāsamēro ar 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 neiroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu saistībā ar neiroaksiālu blokādi.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav klīniskās pieredzes par lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, apiksabāna lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Neliels klīnisko datu apjoms par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) liecina, ka apiksabāna koncentrācija plazmā šajā pacientu grupā ir palielināta, tāpēc apiksabāns viens pats vai kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS) šiem pacientiem jālieto uzmanīgi iespējami palielinātā asiņošanas riska dēļ (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar seruma kreatinīnu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), kuri ir ≥ 80 gadus veci vai viņu ķermeņa masa ≤ 60 kg, jālieto apiksabāna mazākā deva 2,5 mg divas reizes dienā. Arī pacientiem ar smagas nieru mazspējas kritērijiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) jāsaņem apiksabāna mazākā deva 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Eliquis kopā ar ASS gados vecākiem pacientiem jālieto piesardzīgi potenciāli palielinātā asiņošanas riska dēļ.

Aknu darbības traucējumi

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

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

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 Eliquis uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2 apakšpunktu). Pirms Eliquis terapijas jāpārbauda aknu funkcionālie testi.

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

Eliquis nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi 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 apiksbāna ekspozīciju 2 reizes (skatīt 4.5 apakšpunktu) vai vairāk, ja ir papildu faktori, kas palielina apiksbāna ekspozīciju (piemēram, smagi nieru darbības traucējumi).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P-gp induktoriem

Eliquis vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) var samazināt apiksbāna ekspozīciju par ~50%. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar priekškambaru mirgošanu apiksbānu, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, tika novērota samazināta efektivitāte un lielāks asiņošanas risks nekā lietojot apiksbānu vienu pašu. Vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 un P-gp induktorus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Gūžas kaula kakliņa lūzuma operatīva ārstēšana

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

Laboratoriskie rādītāji

Izmaiņas asinsreces testos (piem., PT, INR un aPTT) notiek atbilstoši apiksbāna darbības mehānismam. Lietojot plānoto terapeitisko devu, izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga izteikta dažādība (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

Eliquis satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

Eliquis lietošana nav ieteicama pacientiem, kas vienlaicīgi 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 gan CYP3A4, gan P-gp spēcīgi inhibitori (piemēram, diltiazēms, naproksēns, amiodarons, verapamils, hinidīns) apiksbāna koncentrāciju plazmā palielinās mazāk. Piemēram, diltiazēms (360 mg vienu reizi dienā), tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vāju P-gp inhibitoru, un tas palielina vidējo apiksbāna AUC 1,4 reizes un C_{max} 1,3 reizes. Naproksēns (vienreizēja 500 mg deva), kas ir P-gp inhibitors, bet nav CYP3A4 inhibitors, 1,5 reizes un 1,6 reizes palielina attiecīgi apiksbāna vidējo AUC un C_{max} . Apiksbāna devas pielāgošana nav nepieciešama, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar vājākiem CYP3A4 un/vai P-gp inhibitoriem.

CYP3A4 un P-gp induktori

Vienlaicīga apiksbāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora – lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksbāna AUC un C_{max} . Apiksbāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai

asinszāli) arī var samazināt apiksbāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr spēcīgu CYP3A4 un P-gp induktoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori un NSPIL

Paaugstinātā asiņošanas riska dēļ jebkādu citu antikoagulantu vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

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

Vienlaicīgi lietojot apiksbānu un 325 mg ASS vienu reizi dienā, nenovēroja farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību.

I fāzes pētījumos, vienlaicīgi lietojot apiksbānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā) vai apiksbānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā, netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu agregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksbāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda efektam, kādu rada apiksbāns, lietots viens pats.

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

Neskatoties uz šo atradni, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, kad vienlaikus ar apiksbānu tiek lietoti antiagreganti. Eliquis jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti NSPIL (to skaitā acetilsalicilskābe), jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku. Tika ziņots par nozīmīgi palielinātu asiņošanas risku, kad klīniskā pētījumā pacientiem ar akūtu koronāro sindromu tika lietota trīskārša kombinācija – apiksbāns, ASS un klopidogrels (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Eliquis neiesaka lietot zāles, kas var izraisīt nopietnu asiņošanu, piemēram, trombolītiskos līdzekļus, GPIIb/IIIa receptoru antagonistus, tienopiridīnus (piem., klopidogrelu), dipiridamolu, dekstrānu un sulfīnpirazonu.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksbāna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumos ar apiksbānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā pacientiem, netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Līdz koncentrācijai $20 \mu M$ apiksbāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksbāns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksbāns nav nozīmīgs P-gp inhibitors.

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

Digoksīns: vienlaicīga apiksbāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā) – P-gp substrāta – lietošana neietekmēja digoksīna AUC un C_{max} . Tādējādi apiksbāns neinhibē P-gp substrātu transportu.

Naproxēns: vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un naproksēna (500 mg), bieži izmantota NSPIL, devu, naproksēna AUC vai C_{max} nemainījās.

Atenolols: vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un atenolola (100 mg), bieži izmantota beta blokatora, devu, atenolola farmakokinētika nemainījās.

Aktivētā ogle

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par apiksabāna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Apiksabānu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai apiksabāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati dzīvniekiem liecina, ka apiksabāns izdalās pienā. Analizējot žurku pienu, tika konstatēta augsta zāļu koncentrācijas attiecība pienā un mātes plazmā (C_{max} aptuveni 8, AUC aptuveni 30), iespējams, dēļ aktīvā zāļu transporta pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt zīdīšanu, vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar apiksabānu.

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

Eliquis neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Apiksabāna drošība tika izvērtēta 5 924 pacientiem VTEp pētījumos un 11 886 pacientiem NVPM pētījumos ar vidējo terapijas ilgumu attiecīgi 20 dienas un 1,7 gadi.

Kopumā VTEp pētījumos blakusparādības novēroja 11% pacientu, kas ārstēšanā saņēma 2,5 mg apiksabāna divas reizes dienā. Bieži sastopamas blakusparādības bija anēmija, asiņošana, sasitums un slikta dūša.

Divu III fāzes NVPM pētījumu laikā blakusparādības novērotas 24,4% (apiksabāna vs varfarīna pētījumā) un 9,6% (apiksabāna vs aspirīna pētījumā) pacientu, kuri tika ārstēti ar apiksabānu (5 mg vai 2,5 mg) divas reizes dienā.

Bieži sastopamas blakusparādības bija deguna asiņošana, sasitums, hematūrija, hematoma, asiņošana acī un gastrointestināla hemorāģija.

Kopumā ar asiņošanu saistītu blakusparādību biežums bija 24,3% apiksabāna vs varfarīna pētījumā un 9,6% apiksabāna vs aspirīna pētījumā (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Apiksabāna vs varfarīna pētījumā ISTH kritērijiem atbilstošas masīvas gastrointestinālas asiņošanas (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) sastopamība,

lietojot apiksbānu, bija 0,76% gadā. ISTH kritērijiem atbilstošas masīvas intraokulāras asiņošanas sastopamība, lietojot apiksbānu, bija 0,18% gadā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10.000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10.000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1.tabula

Orgānu sistēmu klase	VTEp	NVPM
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Anēmija (tai skaitā postoperatīva un posthemorāģiska anēmija, un attiecīgie laboratoriskie rādītāji)	Bieži	-
Trombocitopēnija (tai skaitā samazināts trombocītu skaits)	Retāk	-
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
Hipersensitivitāte (tai skaitā ādas izsitumi, anafilaktiska reakcija un alerģiska tūska)	-	Retāk
Hipersensitivitāte	Reti	-
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Cerebrāla hemorāģija, cita intrakraniāla vai intraspinala hemorāģija (tai skaitā subdurāla hematoma, subarahnoidāla hemorāģija un spināla hematoma)	-	Retāk
<i>Acu bojājumi</i>		
Acs hemorāģija (tai skaitā konjunktīvas hemorāģija)	-	Bieži
Okulāra hemorāģija (tai skaitā konjunktīvas hemorāģija)	Reti	-
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		
Hemorāģija (tai skaitā hematoma, un maksts un uretras hemorāģija)	Bieži	-
Cita hemorāģija, hematoma	-	Bieži
Hipotensija (tai skaitā procedurāla hipotensija)	Retāk	-
Intraabdomināla hemorāģija	-	Retāk
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības</i>		
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži
Asiņu sīļaušana	Reti	-
Elpceļu hemorāģija (tai skaitā alveolāra plaušu hemorāģija, balsenes hemorāģija un rīkles hemorāģija)	-	Reti
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Slikta dūša	Bieži	-
Gastrointestināla hemorāģija (tai skaitā asiņu vemšana un melēna), rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana	-	Bieži
Gastrointestināla hemorāģija (tai skaitā asiņu vemšana un melēna), asiņainas fēces	Retāk	-
Hemoroidāla hemorāģija, asiņainas fēces, mutes hemorāģija	-	Retāk
Rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana	Reti	-
Retroperitoneāla hemorāģija	-	Reti

<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Palielināta transamināžu koncentrācija (tai skaitā alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās un alanīnaminotransferāzes koncentrācijas novirzes no normas), aspartātaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās, aknu funkciju testu novirze no normas, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs	Retāk	-
<i>Muskuļu-skeleta un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Hemorāģija muskuļos	Reti	-
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
Hematūrija	-	Bieži
Hematūrija (ieskaitot attiecīgos laboratoriskos parametrus)	Retāk	-
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>		
Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija	-	Retāk
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ievadīšanas vietas asiņošana	-	Retāk
<i>Izmeklējumi</i>		
Pozitīvs tests uz slēptām asinīm	-	Retāk
<i>Traumas, saindēšanā un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		
Sasitums	Bieži	Bieži
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā hematomas veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un katetra ievadīšanas vietas asiņošana), izdalījumi no brūces, incīzijas vietas asiņošana (tai skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā	Retāk	-
Traumatiska hemorāģija, asiņošana pēc procedūras, incīzijas vietas asiņošana	-	Retāk

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

4.9 Pārdozēšana

Eliquis nav antidota. Apiksbāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piem., ķirurģiska hemostāze vai svaigi saldētas plazmas transfūzija.

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

Veseliem subjektiem aktivētās ogles lietošana 2 un 6 stundas pēc 20 mg lielas apiksbāna devas samazināja vidējo apiksbāna AUC attiecīgi par 50% un 27%, bet neietekmēja C_{max} . Vidējais apiksbāna eliminācijas pusperiods samazinājās no 13,4 stundām, lietojot apiksbānu vienu pašu, līdz 5,3 un 4,9 stundām, 2 un 6 stundas pēc apiksbāna ieņemot aktivēto ogli. Tādējādi apiksbāna pārdozēšanas vai nejaušas ieņemšanas gadījumos var būt noderīga aktivētās ogles lietošana.

Ja, izmantojot iepriekš minētos paņēmienus, nav iespējams novērst dzīvībai bīstamu asiņošanu, var apsvērt rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr šobrīd nav pieredzes par rekombinantā VIIa faktora lietošanu personām, kas saņem apiksabānu. Atkarībā no asiņošanas samazināšanās var apsvērt atkārtotu rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu un devas titrēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Apiksabāns ir spēcīgs, iekšķīgi lietojams, atgriezenisks, tiešs un izteikti selektīvs Xa faktora inhibitors. Asins recēšanas mazināšanai 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 attīstību. 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 (FXa inhibīcijai). Apiksabāna izraisītās FXa 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.

Apiksabānam konstatēta arī anti-FXa aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-FXa kompleksos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati pieejami tikai Rotachrom[®] heparīna hromogēnai analīzei, un rezultāti parādīti tālāk. Anti-FXa aktivitātei piemīt ļoti tieša saistība ar apiksabāna koncentrāciju plazmā – tai novēro maksimumu laikā, kad apiksabāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-FXa aktivitāti ir lineāra plašam apiksabāna devas diapazonam, un Rotachrom[®] analīzes precizitāte atbilst izmantošanai klīniskajā laboratorijā. Pēc apiksabāna lietošanas novērotās ar devu un koncentrāciju saistītās izmaiņas izteiktāk un stabilāk ietekmēja anti-FXa aktivitāti salīdzinājumā ar asinsreces testiem.

Pacientiem, pēc plānveida ceļa locītavas vai gūžas locītavas endoprotezēšanas lietojot 2,5 mg apiksabāna divas reizes dienā, paredzamā maksimālā un minimālā koncentrācija līdzsvara koncentrācijas apstākļos, pie kuras tiek nodrošināta anti-FXa aktivitāte, ir attiecīgi 1,3 SV/ml (5./95. procentīle 0,67-2,4 SV/ml) un 0,84 SV/ml (5./95. procentīle 0,37-1,8 SV/ml), dozēšanas intervāla laikā starpībai starp maksimālo un minimālo koncentrāciju nepārsniedzot 1,6 reizes.

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu lietojot 5 mg apiksabāna divas reizes dienā, paredzamā maksimālā un minimālā koncentrācija līdzsvara koncentrācijas apstākļos, pie kuras tiek nodrošināta anti-FXa aktivitāte, ir attiecīgi 2,55 SV/ml (5./95. procentīle 1,36-4,79 SV/ml) un 1,54 SV/ml (5./95. procentīle 0,61-3,43 SV/ml). AF pacientiem, kuriem ir kritēriji devas reducēšanai līdz 2,5 mg divas reizes dienā, paredzamā maksimālā un minimālā koncentrācija līdzsvara koncentrācijas apstākļos, pie kuras tiek nodrošināta anti-FXa aktivitāte, ir attiecīgi 1,84 SV/ml (5./95. procentīle 1,02-3,29 SV/ml) un 1,18 SV/ml (5./95. procentīle 0,51-2,42 SV/ml).

Lai gan apiksabāna terapijas laikā nav nepieciešama regulāra zāļu ekspozīcijas kontrole, Rotachrom[®] anti-FXa analīze var būt noderīga atsevišķos gadījumos, kad informācija par apiksabāna ekspozīciju var palīdzēt lēmumu pieņemšanā, piem., pārdozēšanas un ārkārtas situācijās.

Klīniskā efektivitāte un drošība

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

Apiksabāna klīniskā programma tika veidota, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošību VTE profilaksē plašam pieaugušu pacientu lokam, kam tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšana. Divos pivotālos, dubultmaskētos daudz NACIONĀLOS pētījumos kopumā tika randomizēti 8 464 pacienti, un tika salīdzināta iekšķīga 2,5 mg apiksabāna lietošana divas reizes dienā (4 236 pacienti) ar 40 mg enoksaparīna lietošanu vienu reizi dienā (4 228 pacienti). No visiem pacientiem 1 262 pacienti (618 apiksabāna grupā) bija 75 gadus veci vai vecāki, 1 004 pacienti (499 apiksabāna grupā) bija ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), 1 495 pacienti (743 apiksabāna grupā) ar $\text{KMI} \geq 33 \text{ kg/m}^2$ un 415 pacienti (203 apiksabāna grupā) ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

ADVANCE-3 pētījumā tika iekļauti 5 407 pacienti, kam tika veikta plānveida gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija un ADVANCE-2 pētījumā tika iekļauti 3 057 pacienti, kam tika veikta plānveida ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija. Personas saņēma vai nu 2,5 mg apiksabāna iekšķīgi divas reizes dienā (po bid), vai arī 40 mg enoksaparīna subkutāni vienu reizi dienā (sc 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.

Pamatojoties uz pacientu slimību vēsturi, ADVANCE-3 un ADVANCE-2 pacientu populācijā (8 464 pacienti) 46% slimoja ar hipertensiju, 10% ar hiperlipidēmiju, 9% ar diabētu un 8% ar koronāro artēriju slimību.

Apiksabāns salīdzinājumā ar enoksaparīnu uzrādīja statistiski pārākus rezultātus, samazinot primārā mērķa kritērija – visu VTE izraisītu/jebkādas etioloģijas nāves gadījumu saliktā kritērija, sastopamības biežumu, kā arī lielā 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 2. tabulu).

2. tabula. Efektivitātes rezultāti pivotālajos III fāzes pētījumos

Pētījums	ADVANCE-3 (gūža)			ADVANCE-2 (ceļi)		
	Apiksabāns	Enoksaparīns	p vērtība	Apiksabāns	Enoksaparīns	p vērtība
Pētījuma zāles	Apiksabāns	Enoksaparīns		Apiksabāns	Enoksaparīns	
Deva	2,5 mg po bid	40 mg sc od		2,5 mg po bid	40 mg sc od	
Ārstēšanas ilgums	35 ± 3 dienas	35 ± 3 dienas		12 ± 2 dienas	12 ± 2 dienas	
Kopējais VTE izraisītu/jebkādas etioloģijas nāves gadījumu skaits						
Notikumu/personu skaits	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Notikumu attiecība	1,39%	3,86%	<0,0001	15,06%	24,37%	<0,0001
Relatīvais risks	0,36			0,62		
95% TI	(0,22, 0,54)			(0,51, 0,74)		
Plaša VTE						
Notikumu/personu skaits	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Notikumu attiecība	0,45%	1,14%	0,0107	1,09%	2,17%	0,0373
Relatīvais risks	0,40			0,50		
95% TI	(0,15, 0,80)			(0,26, 0,97)		

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma 2,5 mg apiksabāna, novēroja līdzīgu drošības mērķa kritēriju – masīvas asiņošanas, masīvas un klīniski būtiskas nemasīvas asiņošanas saliktā kritērija (BNASK) un visa veida asiņošanas, sastopamības biežumu kā pacientiem, kas ārstēšanā saņēma 40 mg enoksaparīna (skatīt 3. tabulu). Visi asiņošanas kritēriji ietvēra ķirurģiskās vietas asiņošanu.

3. tabula. Asiņošanas rezultāti pivotālos III fāzes pētījumos*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabāns 2,5 mg po bid 35 ± 3 dienas	Enoksaparīns 40 mg sc od 35 ± 3 dienas	Apiksabāns 2,5 mg po bid 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg sc od 12 ± 2 dienas
Visi ārstētie	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Ārstēšanas periods ¹				
Masīva	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Letāla	0	0	0	0
Masīva + BNAK	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 periods ²				
Masīva	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Letāla	0	0	0	0
Masīva + BNASK	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 ķirurģiskās 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 protezēšanas operāciju gadījumā blakusparādību – asiņošanas, anēmijas un transamināžu noviržu (piemēram, alanīna aminotransferāzes līmeņa) – kopējā sastopamība pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, skaitliski bija mazāka nekā enoksaparīna lietošanas gadījumā.

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

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes 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 drošību insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes 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 (≥ 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 mērķlielums robežās 2,0-3,0); pacienti pētījuma medikamentu 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 embolijas novēršanas (skatīt 4.tabulā), bija statistiski nozīmīgi pārāks pār varfarīnu.

4.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 embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insults				
išēmisks vai nenorādīts	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 embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Pacientiem, kas bija randomizēti varfarīna grupā, procentuālais laiks terapeitiskajās robežās (*TTR-time in therapeutic range*) (INR 2-3) vidēji bija 66%.

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

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji – masīva asiņošana un visu iemeslu izraisītas nāves – pārbaudīti, izmantojot iepriekš noteiktu hierarhisku testēšanas stratēģiju, lai pētījumā kontrolētu kopējo I tipa kļūdu. Statistiski nozīmīgs pārkums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un visu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem (skatīt 5.tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārkums pār varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

5.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 (0,6; 0,80)	< 0,0001
letāla	10 (0,06)	37 (0,24)		
intrakraniāla	52 (0,33)	122 (0,80)		
Masīva + KNNMA	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				
Visu iemeslu nāves	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 pēc 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 kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) incidence apiksabāna grupā bija 0,76%/gadā un varfarīna grupā – 0,86%/gadā.

Masīvas asiņošanas rezultāti iepriekš noteiktās apakšgrupās, kas izvēlētas pēc 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 zāles 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.

Biežākie iemesli nepiemērotībai KVA terapijai AVERROES pētījumā 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 lietošanas instrukciju (15,0%), un grūtības/sagaidāmas grūtības kontaktēties 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 embolijas gadījumu skaita samazināšanās ar pieņemamu drošuma profilu.

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 embolijas – novēršanā (skatīt 6.tabulā).

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

	Apksabāns N = 2807 n (%/gadi)	ASS N = 2791 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Insults vai sistēmiska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Insults				
išēmisks vai nenorādīts	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 embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Insults, sistēmiska embolija, 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)	
Visu iemeslu nāve†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

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

† Sekundārais mērķa kritērijs

Masīvas asiņošanas sastopamības ziņā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp apiksabānu un ASS (skatīt 7.tabulā).

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

	Apiksbāns 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 + KNNMA	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 pēc Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH) kritērijiem.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ELIQUIS vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar venozu un arteriālu emboliju un trombozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absolūtā apiksbāna biopieejamība devām līdz 10 mg ir aptuveni 50%. Apiksbāns 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 apiksbāna AUC vai C_{max} . Apiksbānu var lietot neatkarīgi no ēdienreizes.

Lietojot iekšķīgi līdz 10 mg apiksbāna, novēro lineāru farmakokinētiku, kad devas palielināšana izraisa proporcionālu ekspozīcijas pieaugumu. Lietojot devas, kas ≥ 25 mg, apiksbāna absorbciju samazina noārdīšanās un tam samazinās biopieejamība. Apiksbāna ekspozīcijas rādītājiem piemīt neliela līdz vidēji izteikta variabilitāte gan vienas personas ietvaros, gan starp dažādām personām attiecīgi ~20% CV un ~30% CV.

Sadalījums

Cilvēkam ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izkliedes tilpums (V_{ss}) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

Apiksbāns tiek eliminēts, izmantojot vairākus ceļus. Pēc apiksbāna devas ievadīšanas cilvēkiem aptuveni 25% no devas izdalījās metabolītu veidā un tos pārsvarā konstatēja fēcēs. Renālā ekskrecija veido aptuveni 27% no kopējā apiksbāna klīrensa. Klīniskajos un neklīniskajos pētījumos tika novērota arī attiecīgi izdalīšanās ar žulti un tieša ekskrecija zarnu traktā.

Apiksbāna totālais klīrenss ir aptuveni 3,3 l/h un eliminācijas pusperiods – aptuveni 12 stundas.

O-demetilācija un hidroksilācija 3-oksipiperidinila daļā ir galvenās biotransformācijas vietas. Apiksbāna metabolismā piedalās galvenokārt CYP3A4/5 un nedaudz arī CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 un 2J2. Cilvēka plazmā galvenais ar zāļvielu saistītais komponents ir neizmainīts apiksbāns, cirkulācijā nav sastopami aktīvi metabolīti. Apiksbāns ir transportolbaltumvielu, P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Nieru darbības traucējumi

Apiksbāna maksimālās koncentrācijas laikā nenovēroja ietekmi uz nieru funkciju. Novērtējot noteikto kreatinīna klīrensu, tika konstatēta samazinātas nieru funkcijas saistība ar palielinātu apiksbāna ekspozīciju. Personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss 51-80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) nieru darbības traucējumiem apiksbāna plazmas koncentrācija (AUC) pieauga par attiecīgi 16%, 29% un 44% salīdzinājumā ar personām ar normālu kreatinīna klīrensu. Nieru darbības traucējumiem nav būtiskas ietekmes uz apiksbāna plazmas koncentrāciju un anti-FXa aktivitāti.

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 grupa 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 vienreizējas 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.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) novēro augstākas plazmas koncentrācijas nekā jaunākiem pacientiem – vidējās AUC vērtības ir aptuveni par 32% augstākas, bet C_{max} neatšķiras.

Dzimums

Apiksabāna ekspozīcija sievietēm bija apmēram par 18% lielāka nekā vīriešiem.

Etniskā piederība un rase

Analizējot 1. fāzes pētījumu rezultātus, netika konstatētas būtiskas atšķirības apiksabāna farmakokinētikā baltās/kaukāziešu rases, aziātu un melnās/afroamerikāņu rases personām. Farmakokinētikas analīžu rezultāti pacientiem, kuri saņēma apiksabānu visumā atbilda šiem I fāzes pētījumu rezultātiem.

Ķermeņa masa

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

Farmakokinētikas/farmakodinamikas saistība

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-FXa aktivitāte, INR, PT, aPTT). Saistību starp apiksabāna plazmas koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti vislabāk raksturo lineārais modelis. Pacientiem novērotā FK/FD saistība atbilda veselām personām novērotajai saistībai.

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 juvenilo 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 vai nekāda asiņošanas noslieces palielināšanās. Tomēr, tā kā to varētu izraisīt vājāka neklīnisko sugu jutība, salīdzinot ar cilvēkiem, šis rezultāts jāinterpretē uzmanīgi, ekstrapolējot to uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Bezūdens laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Nātrija kroskarmeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E1518)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri. Kastītes ar 10, 20, 60 un 168 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija-PVH/PVdH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā ar 60 x 1 apvalkotu tableti un 100 x 1 apvalkotu tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/691/001

EU/1/11/691/002

EU/1/11/691/003

EU/1/11/691/004

EU/1/11/691/005

EU/1/11/691/013

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011.gada 18.maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg apiksabāna (apixaban).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 102,86 mg laktozes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Rozā, ovālas tabletes ar iespiestu skaitli 894 vienā pusē un 5 – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Eliquis ieteicamā deva ir 5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā.

Devas samazināšana

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, pacientam Eliquis jālieto nekavējoties, un pēc tam lietošana jāturpina divas reizes dienā, kā iepriekš.

Terapijas maina

No parenterālas antikoagulantu ievadīšanas uz Eliquis (un otrādi) var pāriet nākamās plānotās devas laikā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis

Mainot pacienta terapiju no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis, jāpārtrauc varfarīna vai cita KVA lietošana un Eliquis jāsāk lietot tad, kad internacionālais normalizētais rādītājs (INR) ir $< 2,0$.

Pāreja no Eliquis uz KVA terapiju

Mainot pacienta terapiju no Eliquis uz KVA, Eliquis jāturpina lietot vēl vismaz 2 dienas pēc KVA terapijas sākuma. Pēc 2 dienu ilgas Eliquis un KVA līdztekus terapijas pirms kārtējās Eliquis devas jānosaka INR. Vienlaicīga terapija ar Eliquis un KVA jāturpina, kamēr INR ir $\geq 2,0$.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav klīniskās pieredzes par lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, apiksbāna lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar seruma kreatinīnu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), kuru vecums ≥ 80 gadi vai ķermeņa masa ≤ 60 kg, jānozīmē apiksbāna mazākā deva – 2,5 mg divas reizes dienā.

Arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumu kritērijiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) jāsaņem apiksbāna mazākā deva – 2,5 mg divas reizes dienā.

Aknu darbības traucējumi

Eliquis 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 (AlAT/AsAT > 2 x NAR) vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5$ x NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Eliquis šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Jāpārbauda aknu funkcionālie testi pirms tiek sākota terapija ar Eliquis.

Ķermeņa masa

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).

Gados vecāki pacienti

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

Pediātriskā populācija

Eliquis drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Klīniski būtiska akūta asiņošana.

- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2 apakšpunktu).
- Bojājums vai stāvoklis, kas saistās ar masīvas asiņošanas risku, piemēram, pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesena veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesena pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*UFH - unfractionated heparin*), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu u.c.), izņemot situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no apiksabāna (skatīt 4.2 apakšpunktu) vai *UFH* tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

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

Lai gan netiek prasīts apiksabāna terapijas laikā kontrolēt ekspozīciju, tomēr Rotachrom® anti-FXa tests var būt noderīgs īpašās situācijās, kad dati par apiksabāna ekspozīciju var palīdzēt pieņemt informētu klīnisko lēmumu, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumos (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citiem hemostāzi ietekmējošiem medikamentiem

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

Eliquis lietošana kopā ar antiagregantiem paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus ārstējas ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), ieskaitot acetilsalicilskābi.

Pēc operācijas nav ieteicams līdztekus Eliquis lietot citus trombocītu agregāciju kavējošus līdzekļus (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu un stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama mono vai duāla antitrombocitāra terapija, rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un potenciālais risks, iekams šo terapiju kombinēt ar Eliquis.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar priekškambaru mirgošanu ASS līdztekus 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 antitrombocitāras terapijas lietotāju skaits.

Klīniskā pētījumā ar augsta riska pacientiem pēc akūta koronārā sindroma, ko raksturoja multiplas kardiālas un nekardiālas blakusslimības, un kuri lietoja ASS vai ASS kombinācijā ar klopidogrēlu, ziņots par ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis* – Starptautiskā Trombozes un hemostāzes biedrība) masīvas asiņošanas riska nozīmīgu pieaugumu 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.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Eliquis lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvas procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena 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 jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

Pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskās iejaukšanās cik vien drīz iespējams jāatsāk apiksabāna lietošana ar nosacījumu, ka to atļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta adekvāta hemostāze.

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī Eliquis terapijas pārtraukšana sakarā ar akūtu asiņošanu, plānotu operāciju vai invazīvu procedūru pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar Eliquis uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav klīniskās pieredzes par lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, apiksabāna lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar seruma kreatinīnu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), kuri ir ≥ 80 gadus veci vai viņu ķermeņa masa ≤ 60 kg, jālieto apiksabāna mazākā deva 2,5 mg divas reizes dienā. Arī pacientiem ar smagas nieru mazspējas kritērijiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) jāsaņem apiksabāna mazākā deva 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Eliquis kopā ar ASS gados vecākiem pacientiem jālieto piesardzīgi potenciāli palielinātā asiņošanas riska dēļ.

Aknu darbības traucējumi

Eliquis 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 5.2 apakšpunktu).

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 x NAR vai kopējo bilirubīnu $\geq 1,5$ x NAR tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc Eliquis uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2 apakšpunktu). Pirms Eliquis terapijas jāpārbauda aknu funkcionālie testi.

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

Eliquis nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi 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 apiksbāna ekspozīciju 2 reizes (skatīt 4.5 apakšpunktu) vai vairāk, ja ir papildu faktori, kas palielina apiksbāna ekspozīciju (piemēram, smagi nieru darbības traucējumi).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P-gp induktoriem

Eliquis vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) var samazināt apiksbāna ekspozīciju par ~50%. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar priekškambaru mirgošanu apiksbānu lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem tika novērota samazināta efektivitāte un lielāks asiņošanas risks nekā lietojot apiksbānu vienu pašu. Vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 un P-gp induktorus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Laboratoriskie rādītāji

Izmaiņas asinsreces testos (piem., PT, INR un aPTT) notiek atbilstoši apiksbāna darbības mehānismam. Lietojot plānoto terapeitisko devu, izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga izteikta dažādība (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

Eliquis satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbīciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

Eliquis lietošana nav ieteicama pacientiem, kas vienlaicīgi 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 gan CYP3A4, gan P-gp spēcīgi inhibitori (piemēram, diltiazēms, naproksēns, amiodarons, verapamils, hinidīns), apiksbāna koncentrāciju plazmā palielinās mazāk. Piemēram, diltiazēms (360 mg vienu reizi dienā), tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vāju P-gp inhibitoru, un tas palielina vidējo apiksbāna AUC 1,4 reizes un C_{max} 1,3 reizes. Naproksēns (vienreizēja 500 mg deva), kas ir P-gp inhibitors, bet nav CYP3A4 inhibitors, 1,5 reizes un 1,6 reizes palielina attiecīgi apiksbāna vidējo AUC un C_{max} . Apiksbāna devas pielāgošana nav nepieciešama, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar vājākiem CYP3A4 un/vai P-gp inhibitoriem.

CYP3A4 un P-gp induktori

Vienlaicīga apiksbāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora, lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksbāna AUC un C_{max} . Apiksbāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksbāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr spēcīgu CYP3A4 un P-gp induktoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Antikoagulantu, trombocītu agregācijas inhibitoru un NSPIL

Paaugstinātā asiņošanas riska dēļ jebkādu citu antikoagulantu vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

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

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

I fāzes pētījumos, vienlaicīgi lietojot apiksabānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā) vai apiksabānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā, netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu agregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksabāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda efektam, kādu rada apiksabāns, lietots viens pats.

Naproksēns (500 mg), kurš ir P-gp inhibitors, 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 agregācijā, ko ietekmē naproksēns, ne arī klīniski būtisks asins tecēšanas laika pieaugums.

Neskatoties uz šo atradni, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, kad vienlaikus ar apiksabānu tiek lietoti antiagreganti. Eliquis jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti NSPL (to skaitā acetilsalicilskābe), jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku. Tika ziņots par nozīmīgi palielinātu asiņošanas risku, kad klīniskā pētījumā pacientiem ar akūtu koronāro sindromu tika lietota trīskārša kombinācija – apiksabāns, ASS un klopidogrels (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Eliquis neiesaka lietot zāles, kas var izraisīt nopietnu asiņošanu, piemēram, trombolītiskos līdzekļus, GPIIb/IIIa receptoru antagonistus, tienopiridīnus (piem., klopidogrelu), dipiridamolu, dekstrānu un sulfīnpirazonu.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot apiksabānu kopā ar atenololu vai famotidīnu, netika novērota klīniski būtiska farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Vienlaicīgi 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 ($IC_{50} > 45 \mu M$) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Līdz koncentrācijai 20 μM apiksabāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksabāns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu klirensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P-gp inhibitors.

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 NSPL, devu, naproksēna AUC vai C_{max} nemainījās.

Atenolols: vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un atenolola (100 mg), bieži izmantota beta blokatora, devu, atenolola farmakokinētika nemainījās.

Aktivētā ogle

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par apiksbāna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Apiksbānu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai apiksbāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati dzīvniekiem liecina, ka apiksbāns izdalās pienā. Analizējot žurku pienu, tika konstatēta augsta zāļu koncentrācijas attiecība pienā un mātes plazmā (C_{max} aptuveni 8, AUC aptuveni 30), iespējams, dēļ aktīvā zāļu transporta pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt zīdīšanu, vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar apiksbānu.

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eliquis neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Apiksbāna drošība tika izvērtēta 11 886 pacientiem NVPM pētījumos ar vidējo terapijas ilgumu 1,7 gadi.

Divu III fāzes pētījumu laikā blakusparādības novērotas 24,4% (apiksbāna vs varfarīna pētījumā) un 9,6% (apiksbāna vs aspirīna pētījumā) pacientu, kuri tika ārstēti ar apiksbānu (5 mg vai 2,5 mg) divas reizes dienā.

Bieži sastopamas blakusparādības bija deguna asiņošana, sasitums, hematūrija, hematoma, asiņošana acī un gastrointestināla hemorāģija.

Kopumā ar asiņošanu saistītu blakusparādību biežums bija 24,3% apiksbāna vs varfarīna pētījumā un 9,6% apiksbāna vs aspirīna pētījumā (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Apiksbāna vs varfarīna pētījumā ISTH kritērijiem atbilstošas masīvas gastrointestinālas asiņošanas (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) sastopamība, lietojot apiksbānu, bija 0,76% gadā. ISTH kritērijiem atbilstošas masīvas intraokulāras asiņošanas sastopamība, lietojot apiksbānu, bija 0,18% gadā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā apkopotas blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10.000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10.000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

1.tabula

Orgānu sistēmu klase	NVPM
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Hipersensitivitāte (tai skaitā ādas izsitumi, anafilaktiska reakcija un alerģiska tūska)	Retāk
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Cerebrāla hemorāģija, cita intrakraniāla vai intraspinaļa hemorāģija (tai skaitā subdurāla hematoma, subarahnoidāla hemorāģija un spinaļa hematoma)	Retāk
<i>Acu bojājumi</i>	
Acs hemorāģija (tai skaitā konjunktīvas hemorāģija)	Bieži
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Cita hemorāģija, hematoma	Bieži
Intraabdomināla hemorāģija	Retāk
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības</i>	
Deguna asiņošana	Bieži
Elpceļu hemorāģija (tai skaitā alveolāra plaušu hemorāģija, balsenes hemorāģija un rīkles hemorāģija)	Reti
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Gastrointestināla hemorāģija (tai skaitā asiņu vemšana un melēna), rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana	Bieži
Hemoroidāla hemorāģija, asiņainas fēces, mutēs hemorāģija	Retāk
Retroperitoneāla hemorāģija	Reti
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Hematūrija	Bieži
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija	Retāk
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ievadīšanas vietas asiņošana	Retāk
<i>Izmeklējumi</i>	
Pozitīvs tests uz slēptām asinīm	Retāk
<i>Traumas, saindēšanā un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	
Sasitums	Bieži
Traumatiska hemorāģija, asiņošana pēc procedūras, incīzijas vietas asiņošana	Retāk

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

4.9 Pārdozēšana

Eliquis nav antidota. Apiksbāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piem., ķirurģiska hemostāze vai svaigi saldētas plazmas transfūzija.

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

Veseliem subjektiem 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 pusperiods samazinājās no 13,4 stundām, ieņemot apiksabānu vienu pašu, līdz 5,3 un 4,9 stundām, 2 un 6 stundas pēc apiksabāna lietojot aktivēto ogli. Tādējādi apiksabāna pārdozēšanas vai nejaušas ieņemšanas gadījumos var būt noderīga aktivētās ogles lietošana.

Ja, izmantojot iepriekš minētos paņēmienus, nav iespējams novērst dzīvībai bīstamu asiņošanu, var apsvērt rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr šobrīd nav pieredzes par rekombinantā VIIa faktora lietošanu personām, kas saņem apiksabānu. Atkarībā no asiņošanas samazināšanās var apsvērt atkārtotu rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu un devas titrēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Apiksabāns ir spēcīgs, iekšķīgi lietojams, atgriezenisks, tiešs un izteikti selektīvs Xa faktora inhibitors. Asins recēšanas mazināšanai 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 attīstību. 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 (FXa inhibīcijai). Apiksabāna izraisītās FXa 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.

Apiksabānam konstatēta arī anti-FXa aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-FXa komplektos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati pieejami tikai Rotachrom[®] heparīna hromogēnai analīzei, un rezultāti parādīti tālāk. Anti-FXa aktivitātei piemīt ļoti tieša saistība ar apiksabāna koncentrāciju plazmā – tai novēro maksimumu laikā, kad apiksabāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-FXa aktivitāti ir lineāra plašam apiksabāna devas diapazonam, un Rotachrom[®] analīzes precizitāte atbilst izmantošanai klīniskajā laboratorijā. Pēc apiksabāna lietošanas novērotās ar devu un koncentrāciju saistītās izmaiņas izteiktāk un stabilāk ietekmēja anti-FXa aktivitāti salīdzinājumā ar asinsreces testiem.

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu lietojot 5 mg apiksabāna divas reizes dienā, paredzamā maksimālā un minimālā koncentrācija līdzsvara koncentrācijas apstākļos, pie kuras tiek nodrošināta anti-FXa aktivitāte, ir attiecīgi 2,55 SV/ml (5./95. procentīle 1,36-4,79 SV/ml) un 1,54 SV/ml (5./95. procentīle 0,61-3,43 SV/ml). AF pacientiem, kuriem ir kritēriji devas reducēšanai līdz 2,5 mg divas reizes dienā, paredzamā maksimālā un minimālā koncentrācija līdzsvara koncentrācijas apstākļos, pie kuras tiek nodrošināta anti-FXa aktivitāte, ir attiecīgi 1,84 SV/ml (5./95. procentīle 1,02-3,29 SV/ml) un 1,18 SV/ml (5./95. procentīle 0,51-2,42 SV/ml).

Lai gan apiksabāna terapijas laikā nav nepieciešama regulāra zāļu ekspozīcijas kontrole, Rotachrom® anti-FXa analīze var būt noderīga atsevišķos gadījumos, kad informācija par apiksabāna ekspozīciju var palīdzēt lēmumu pieņemšanā, piem., pārdozēšanas un ārkārtas situācijās.

Klīniskā efektivitāte un drošība

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 drošību insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes 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 mērķlielums robežās 2,0-3,0); pacienti pētījuma medikamentu 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 embolijas novēršanas (skatīt 2.tabulā), bija statistiski nozīmīgi pārāks pār varfarīnu.

2.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 embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insults				
išēmisks vai nenorādīts	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 embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Pacientiem, kas bija randomizēti varfarīna grupā, procentuālais laiks terapeitiskajās robežās (*TTR-time in therapeutic range*) (INR 2-3) vidēji bija 66%.

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

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji – masīva asiņošana un visu iemeslu izraisītas nāves – 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 visu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem (skatīt 3.tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārākums pār varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

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

	Apiksbāns 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 (0,6; 0,80)	< 0,0001
letāla	10 (0,06)	37 (0,24)		
intrakraniāla	52 (0,33)	122 (0,80)		
Masīva + KNNMA†	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				
Visu iemeslu nāves	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 pēc Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH – *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kritērijiem.

† Klīniski nenozīmīga masīva asiņošana

Blakusparādību dēļ no ARISTOTLE pētījuma izstājās 1,8% apiksbāna 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 kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) incidence apiksbāna grupā bija 0,76%/gadā un varfarīna grupā – 0,86%/gadā.

Masīvas asiņošanas rezultāti iepriekš noteiktās apakšgrupās, kas izvēlētas pēc 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 apiksbāna 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 zāles 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.

Biežākie iemesli nepiemērotībai KVA terapijai AVERROES pētījumā 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 lietošanas instrukciju (15,0%), un grūtības/sagaidāmas grūtības kontaktēties 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 embolijas gadījumu skaita samazināšanās ar pieņemamu drošuma profilu.

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

Pētījumā apiksbāns salīdzinājumā ar ASS bija statistiski nozīmīgi pārāks primārā mērķa kritērija – insulta (hemorāģiska, išēmiska vai nenorādīta) vai sistēmiskas embolijas – novēršanā (skatīt 4.tabulā).

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

	Apiksbāns N = 2807 n (%/gadi)	ASS N = 2791 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Insults vai sistēmiska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Insults				
išēmisks vai nenorādīts	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 embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Insults, sistēmiska embolija, 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)	
Visu iemeslu nāve†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

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

† Sekundārais mērķa kritērijs

Masīvas asiņošanas sastopamības ziņā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp apiksbānu un ASS (skatīt 5.tabulā).

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

	Apiksbāns 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 + KNNMA†	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 pēc Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH) kritērijiem.

† Klīniski nenozīmīga masīva asiņošana

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Eliquis vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar venozu un arteriālu emboliju un trombozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absolūtā apiksbāna biopieejamība devām līdz 10 mg ir aptuveni 50%. Apiksbāns 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 apiksbāna AUC vai C_{max} . Apiksbānu var lietot neatkarīgi no ēdienreizes.

Lietojot iekšķīgi līdz 10 mg apiksbāna, novēro lineāru farmakokinētiku, kad devas palielināšana izraisa proporcionālu ekspozīcijas pieaugumu. Lietojot devas, kas ≥ 25 mg, apiksbāna absorbciju samazina noārdīšanās un tam samazinās biopieejamība. Apiksbāna ekspozīcijas rādītājiem piemīt

neliela līdz vidēji izteikta variabilitāte gan vienas personas ietvaros, gan starp dažādām personām attiecīgi ~20% CV un ~30% CV.

Sadalījums

Cilvēkam ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izkļiendes tilpums (V_{ss}) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

Apiksabāns tiek eliminēts, izmantojot vairākus ceļus. Pēc apiksabāna devas ievadīšanas cilvēkiem aptuveni 25% no devas izdalījās metabolītu veidā un tos pārsvarā konstatēja fēcēs. Renālā ekskrecija veido aptuveni 27% no kopējā apiksabāna klīrensa. Klīniskajos un neklīniskajos pētījumos tika novērota arī attiecīgi izdalīšanās ar žulti un tieša ekskrecija zarnu traktā.

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

O-demetilācija un hidroksilācija 3-oksipiperidīnīla daļā ir galvenās biotransformācijas vietas. Apiksabāna metabolismā piedalās galvenokārt CYP3A4/5 un nedaudz arī CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 un 2J2. Cilvēka plazmā galvenais ar zāļvielu saistītais komponents ir neizmainīts apiksabāns, cirkulācijā nav sastopami aktīvi metabolīti. Apiksabāns ir transportolbaltumvielu, P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Nieru darbības traucējumi

Apiksabāna maksimālās koncentrācijas laikā nenovēroja ietekmi uz nieru funkciju. Novērtējot noteikto kreatinīna klīrensu, tika konstatēta samazinātas nieru funkcijas saistība ar palielinātu apiksabāna ekspozīciju. Personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss 51-80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) nieru darbības traucējumiem apiksabāna plazmas koncentrācija (AUC) pieauga par attiecīgi 16%, 29% un 44% salīdzinājumā ar personām ar normālu kreatinīna klīrensu. Nieru darbības traucējumiem nav būtiskas ietekmes uz apiksabāna plazmas koncentrāciju un anti-FXa aktivitāti.

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 grupa 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 vienreizējas 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.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) novēro augstākas plazmas koncentrācijas nekā jaunākiem pacientiem – vidējās AUC vērtības ir aptuveni par 32% augstākas, bet C_{max} neatšķiras.

Dzimums

Apiksabāna ekspozīcija sievietēm bija apmēram par 18% lielāka nekā vīriešiem.

Etniskā piederība un rase

Analizējot 1. fāzes pētījumu rezultātus, netika konstatētas būtiskas atšķirības apiksabāna farmakokinētikā baltās/kaukāziešu rases, aziātu un melnās/afroamerikāņu rases personām. Farmakokinētikas analīžu rezultāti pacientiem, kuri saņēma apiksabānu visumā atbilda šiem I fāzes pētījumu rezultātiem.

Ķermeņa masa

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

Farmakokinētikas/farmakodinamikas saistība

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

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 juvenilo toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nozīmīgākā iedarbība, kas tika novērota atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, bija saistīta ar apiksbāna farmakodinamisko iedarbību uz asins koagulācijas raksturlielumiem. Toksicitātes pētījumos tika atklāta neliela vai nekāda asiņošanas noslieces palielināšanās. Tomēr, tā kā to varētu izraisīt vājāka neklīnisko sugu jutība, salīdzinot ar cilvēkiem, šis rezultāts jāinterpretē uzmanīgi, ekstrapolējot to uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Bezūdens laktoze
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Nātrija kroskarmeloze
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks:

Laktozes monohidrāts
Hīpromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri. Kastītes ar 14, 20, 56, 60, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.
Alumīnija-PVH/PVdH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā. Kastītes ar 100x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011.gada 18.maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajai RVP versijai un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
 - 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
 - pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.
- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms jaunās indikācijas insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem ieviešanas jānodrošina ar mācību materiāliem visi tie ārsti, kuri varētu nozīmēt Eliquis.

Mācību materiālu mērķis ir veicināt zināšanas par iespējamo asiņošanas risku terapijas ar Eliquis laikā, kā arī ieteikumus šī riska vadīšanai.

Pirms mācību materiāla izplatīšanas attiecīgajā valstī RAĪ jāaskaņo ar katras dalībvalsts kompetento iestādi mācību materiāla saturs, formāts un komunikācijas plāns.

Ārstu apmācības materiālam ir jāsaturs:

- Zāļu apraksts
- Parakstītāja rokasgrāmata
- Pacienta brīdinājuma karte

Parakstītāja rokasgrāmatai jāsaturs sekojoša pamata drošības informācija:

- Apraksts par pacientu populāciju ar potenciāli augstāku asiņošanas risku
- Ieteikumi devas pielāgošanai riska populācijai, ieskaitot pacientus ar nieru vai aknu darbības traucējumiem
- Ieteikumus saistībā ar pāreju uz vai no terapijas ar Eliquis
- Ieteikumus saistībā ar operāciju vai invazīvu procedūru, kā arī īslaicīgu terapijas pārtraukšanu
- Ieteikumus rīcībai pārdozēšanas un hemorāģijas gadījumos
- Koagulācijas testu lietošana un to interpretācija
- Visiem pacientiem ir jāsaņem Pacienta brīdinājuma karte un tie jākonsultē par:
 - Asiņošanas pazīmēm un simptomiem un gadījumiem, kad jāmeklē veselības aprūpes speciālistu palīdzība
 - Terapijas norādījumu ievērošanas nozīmīgumu
 - Nepieciešamību vienmēr līdzī nēsāt Pacienta brīdinājuma karti
 - Nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus par nozīmēto Eliquis terapiju pirms operācijas vai invazīvas procedūras.

Pacienta brīdinājuma kartei jāsaturs sekojoša pamata drošības informācija:

- Asiņošanas pazīmes un simptomi un gadījumi, kad jāmeklē veselības aprūpes speciālistu palīdzība
- Terapijas norādījumu ievērošanas nozīmīgums
- Nepieciešamība vienmēr līdzī nēsāt Pacienta brīdinājuma karti
- Nepieciešamība informēt veselības aprūpes speciālistus par nozīmēto Eliquis terapiju pirms operācijas vai invazīvas procedūras.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes
Apixaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg apiksabāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Eliquis 2.5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisters

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes
Apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes
Apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Saule kā simbols
Mēness kā simbols

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes
Apixaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg apiksabāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100x1 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Eliquis 5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes
Apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes
Apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Saule kā simbols
Mēness kā simbols

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes

Apixaban

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Eliquis lietošanas
3. Kā lietot Eliquis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eliquis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam tās lieto

Eliquis satur aktīvo vielu apiksabānu, kas pieder pie antikoagulantu zāļu grupas. Šīs zāles aizkavē asins trombu veidošanos, bloķējot Xa faktoru, kas ir svarīga asins sarecēšanas sastāvdaļa.

Eliquis lieto pieaugušajiem:

- lai novērstu asins recekļu veidošanos (dziļo vēnu trombozi [DVT]) pēc gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas. Pēc gūžas vai ceļa operācijas Jums var palielināties asins trombu veidošanās risks kāju vēnās. Tas var radīt kāju pietūkumu ar sāpēm vai bez tām. Ja asins trombs pārvietojas no kājas uz plaušām, tas var nobloķēt asins plūsmu plaušās, izraisot elpas trūkumu ar vienlaicīgām sāpēm krūtīs vai bez tām. Šī situācija (plaušu embolija) var apdraudēt dzīvību, un tā ir neatliekami jāārstē.
- lai novērstu asins recekļa veidošanos sirdī pacientiem ar neritmisku sirds darbību (priekškambaru mirgošanu) un vismaz vienu papildu riska faktoru. Asins trombs var atrauties un pārvietoties uz galvas smadzenēm, izraisot insultu, vai uz citiem orgāniem, kavējot asiņu normālu pieplūdi skartajam orgānam (to sauc arī par sistēmisku emboliju). Insults var būt bīstams dzīvībai, tādēļ nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

2. Kas jāzina pirms Eliquis lietošanas

Nelietojiet Eliquis šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret apiksabānu vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **smaga asiņošana**;
- ja Jums ir **kāda orgāna slimība**, kura palielina nopietnas asiņošanas risku (tāda kā **aktīva vai nesēn pārslimota kuņģa vai zarnu čūla, nesēna asiņošana galvas smadzenēs**);
- ja Jums ir **aknu slimība**, kas palielina asiņošanas risku (hepātiska koagulopātija);
- ja Jūs **lietojat zāles, lai novērstu asins recēšanu** (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu vai heparīnu), izņemot gadījumu, kad jums tiek mainīta ārstēšana ar antikoagulantu vai Jums vēnā vai artērijā ievietots katetrs un caur to tiek ievadīts heparīns, lai tas saglabātos brīvs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas izstāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:

- **palielināts asiņošanas risks**, piemēram:
 - **asinsreces traucējumi**, arī traucējumi, kas izraisa samazinātu trombocītu aktivitāti
 - **ļoti augsts asinsspiediens**, kas netiek normalizēts ar zālēm
- **smaga nieru slimība vai ja saņemat dialīzes terapiju;**
- **aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk;**

Eliquis pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietos uzmanīgi.

- **Jums ir ievadīta caurulīte (katetrs) vai injicētas zāles mugurkaulā** (anestēzijas jeb sāpju mazināšanas nolūkā), tad ārsts Jums liks lietot Eliquis 5 stundas vai vairāk pēc katetra izņemšanas.

Ja Jums nepieciešama operācija vai procedūra, kas var izraisīt asiņošanu, ārsts var lūgt Jūs uz neilgu laiku pārtraukt lietot šīs zāles. Ja Jums nav skaidrs, vai kāda procedūra var izraisīt asiņošanu, jautājiet savam ārstam.

Bērni un pusaudži

Eliquis nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Eliquis

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Eliquis iedarbību, un dažas zāles šo iedarbību var pavājināt. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Eliquis, ja lietojat šīs zāles, un cik rūpīgi Jūs jāuzrauga.

Turpmāk minētās zāles var pastiprināt Eliquis iedarbību un palielināt nevēlamas asiņošanas iespēju:

- dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piem., ketokonazols u.c.);
- dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piem., ritonavīrs);
- citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piem., enoksaparīns u.c.);
- **pretiekaisuma** vai **pretsāpju zāles** (piem., aspirīns vai naproksēns). Īpaši, ja esat vecāks par 75 gadiem un lietojiet aspirīnu, Jums var būt palielināts asiņošanas risks;
- **zāles augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai** (piem., diltiazēms).

Turpmāk minētās zāles var samazināt Eliquis spēju novērst asins trombu veidošanos:

- **zāles epilepsijas vai krampju lēkmju profilaksei** (piem., fenitoīns u.c);
- **asinszāle** (augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai);
- **zāles tuberkulozes vai citu infekciju ārstēšanai** (piem., rifampicīns).

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nav zināma Eliquis ietekme uz grūtniecību un nedzimušu bērnu. Jūs nedrīkstat lietot Eliquis, ja esat grūtniece. **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Eliquis lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

Nav zināms, vai Eliquis izdalās cilvēka pienā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas zīdīšanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Viņi ieteiks, vai pārtraukt zīdīšanu, vai arī pārtraukt/neuzsākt Eliquis lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Eliquis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Eliquis satur laktozi (cukura veidu)

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Eliquis

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Deva

Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā, piemēram, viena tablete no rīta un viena vakarā. Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai panāktu vislabāko ārstēšanās efektu.

Norijiet tableti, uzdzerot kādu dzērienu vai ūdeni. Eliquis var lietot ēšanas laikā vai starp maltītēm.

Lietojiet Eliquis kā ieteikts sekojošos nolūkos:

Lai novērstu trombu veidošanos pēc gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas.
Ieteicamā deva ir viena Eliquis 2,5 mg tablete divas reizes dienā.

Pirmā tablete jālieto 12 līdz 24 stundas pēc operācijas.

Ja Jums ir veikta plaša **gūžas** locītavas operācija, tabletes parasti jālieto 32 līdz 38 dienas.
Ja Jums ir veikta plaša **ceļa** locītavas operācija, tabletes parasti jālieto 10 līdz 14 dienas.

Lai novērstu asins recekļa veidošanos sirdī pacientiem ar neritmisku sirds darbību un vismaz vienu papildu riska faktoru.

Ieteicamā deva ir viena Eliquis **5 mg** tablete divas reizes dienā.

Ieteicamā deva ir viena Eliquis **2,5 mg** tablete divas reizes dienā tad, ja:

- Jums ir stipri pavājināta nieru funkcija,
- uz Jums attiecas divi vai vairāk no tālāk minētiem faktiem:
 - Jūsu asins analīzes liecina par nieru sliktu funkcionēšanu (kreatinīna līmenis serumā ir 1,5 mg/dl (133 mikromoli/l) vai augstāks),
 - Jūsu vecums ir 80 gadi vai vairāk,
 - Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg vai mazāk.

Jūsu ārsts var sekojoši mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem:

- *pārejot no Eliquis uz antikoagulantiem*
Pārtrauciet lietot Eliquis. Sāciet ārstēšanos ar antikoagulantiem (piemēram, ar heparīnu) laikā, kad Jums būtu jālieto nākamā tablete.
- *pārejot no antikoagulantiem uz Eliquis*
Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Eliquis laikā, kad Jums būtu jāievada antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.

- *pārejojot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīna) uz Eliquis*
Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Eliquis.
- *pārejojot no Eliquis uz ārstēšanos ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīnu)*
Ja ārsts saka, ka Jums jābūt lietot K vitamīna antagonistu saturošas zāles, turpiniet lietot Eliquis vēl vismaz 2 dienas pēc K vitamīna antagonista pirmās devas lietošanas. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad pārtraukt lietot Eliquis.

Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis lielāku Eliquis devu nekā ieteikts, **nekavējoties izstāstiet to ārstam**. Paņemiet līdzīgu zāļu iepakojumu, pat ja tajā vairs nav tablešu.

Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā ieteikts, Jums var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija vai asins pārliešana.

Ja esat aizmirsis lietot Eliquis

- Lietojiet tableti, tiklīdz atceraties un:
 - lietojiet nākamo Eliquis tableti parastajā laikā,
 - pēc tam turpiniet lietošanu kā parasti.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, vai arī esat izlaidis vairāk nekā vienu devu, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Eliquis

Nepārtrauciet Eliquis lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, jo var pastāvēt lielāks asins trombu veidošanās risks, ja pārāk ātri pārtraucat ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Eliquis var nozīmēt divu dažādu medicīnisku stāvokļu gadījumus. Iespējamās blakusparādības un to biežums šo stāvokļu gadījumos var atšķirties un tālāk aprakstītas atsevišķi. Abu stāvokļu gadījumos visbiežākā iespējamā Eliquis blakusparādība ir asiņošana, kas var būt potenciāli dzīvībai bīstama, tādēļ nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība.

Ja Jūs lietojat Eliquis, lai novērstu asins trombu veidošanos pēc gūžas vai ceļa endoprotezēšanas operācijas, iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
- asiņošana, tai skaitā:
 - asins piejaukums urīnam (iekrāso urīnu rozā vai sarkanā krāsā);
 - zilumu veidošanās un pietūkums;
 - asiņošana no maksts;
- slikta dūša (nelabums).

Retākas blakusparādības (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
- asiņošana, tai skaitā:
 - asiņošana pēc operācijas, tai skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidrums izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces);
 - kuņģa, zarnu asiņošana vai asins piejaukums izkārnījumiem;
 - asins piejaukums urīnam;
 - asiņošana no deguna;
- zems asinsspiediens, kas var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
- asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
 - aknu funkcijas novirzes no normas;
 - dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
 - bilirubīna – sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās produkta, koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt ādas un acu baltumu dzelti.

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**
- asiņošana:
 - muskuļos;
 - acīs;
 - no smaganām un asins piejaukums atklepotajām krēpām;
 - no taisnās zarnas.

Ja Jūs lietojat Eliquis, lai novērstu asins trombu veidošanos sirdī neritmiskas sirds darbības dēļ un Jums ir vismaz viens papildu riska faktors, iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

asiņošana, tai skaitā:

- asiņošana acīs;
- kuņģa, zarnu asiņošana vai tumšas/melnas asinis izkārnījumos;
- laboratoriskā analīzē konstatēts asins piejaukums urīnam;
- asiņošana no deguna;
- smaganu asiņošana;
- zilumu veidošanās un pietūkums.

Retākas blakusparādības (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

asiņošana, tai skaitā:

- asinsizplūdums galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
 - asiņošana mutes dobumā vai asinis krēpās;
 - asiņošana vēdera dobumā, taisnajā zarnā vai no maksts;
 - spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
 - asiņošana pēc jebkādas operācijas, tai skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidrums izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietas.
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no minētajiem simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 cilvēkiem)

- asiņošana plaušās vai rīklē;
- asiņošana vēdera dobumā aiz vēderplēves.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, lūdzam par tām izstāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Eliquis

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Der.līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eliquis satur

- Aktīvā viela ir apixsabāns. Katra tablete satur 2,5 mg apixsabāna (apixaban).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: **bezūdens laktoze**, mikrokristāliskā celuloze, nātrijs kroskarmeloze, nātrijs laurilsulfāts, magnija stearāts (E470b).
 - Apvalks: **laktozes monohidrāts**, hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Eliquis ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas, ar marķējumu „893” vienā pusē un „2½” otrā pusē.

- Tās tiek piegādātas kastītēs ievietotos blisteros; kastītē pa 10, 20, 60 un 168 apvalkotām tabletēm.
- Slimnīcām pieejami arī kastītēs ievietoti vienas devas blisteri pa 60 x1 un 100 x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH - Lielbritānija

Ražotājs

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Itālija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V.Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

N.V.Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol s.r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 2106074300

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes

Apixaban

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Eliquis lietošanas
3. Kā lietot Eliquis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eliquis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam tās lieto

Eliquis satur aktīvo vielu apiksabānu, kas pieder pie antikoagulantu zāļu grupas. Šīs zāles aizkavē asins trombu veidošanos, bloķējot Xa faktoru, kas ir svarīga asins sarecēšanas sastāvdaļa.

Eliquis lieto pieaugušajiem, lai novērstu asins recekļa veidošanos sirdī pacientiem ar neritmisku sirds darbību (priekškambaru mirgošanu) un vismaz vienu papildu riska faktoru. Asins trombs var atrasties un pārvietoties uz galvas smadzenēm, izraisot insultu, vai uz citiem orgāniem, kavējot asiņu normālu pieplūdi skartajam orgānam (to sauc arī par sistēmisku emboliju). Insults var būt bīstams dzīvībai, tādēļ nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

2. Kas jāzina pirms Eliquis lietošanas

Nelietojiet Eliquis šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret apiksabānu vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **smaga asiņošana**;
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kura palielina nopietnas asiņošanas risku (tāda kā **aktīva vai nesēn pārslimota kuņģa vai zarnu čūla, nesēna asiņošana galvas smadzenēs**);
- ja Jums ir **aknu slimība**, kas palielina asiņošanas risku (hepātiska koagulopātija);
- ja Jūs **lietojat zāles, lai novērstu asins recēšanu** (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu vai heparīnu), izņemot gadījumu, kad Jums tiek mainīta ārstēšana ar antikoagulantu vai Jums vēnā vai artērijā ievietots katetrs un caur to tiek ievadīts heparīns, lai tas saglabātos brīvs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas izstāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:

- **palielināts asiņošanas risks**, piemēram:
 - **asinsreces traucējumi**, arī traucējumi, kas izraisa samazinātu trombocītu aktivitāti;
 - **ļoti augsts asinsspiediens**, kas netiek normalizēts ar zālēm;
- **smaga nieru slimība vai ja saņemat dialīzes terapiju;**
- **aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk;**

Eliquis pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietot uzmanīgi.

Ja Jums nepieciešama operācija vai procedūra, kas var izraisīt asiņošanu, ārsts var lūgt Jūs uz neilgu laiku pārtraukt lietot šīs zāles. Ja Jums nav skaidrs, vai kāda procedūra var izraisīt asiņošanu, jautājiet savam ārstam.

Bērni un pusaudži

Eliquis nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Eliquis

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Eliquis iedarbību un dažas zāles šo iedarbību var pavājināt. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Eliquis, ja lietojat šīs zāles, un cik rūpīgi Jūs jāuzrauga.

Turpmāk minētās zāles var pastiprināt Eliquis iedarbību un palielināt nevēlamas asiņošanas iespēju:

- dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piem., ketokonazols u.c.);
- dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piem., ritonavīrs);
- citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piem., enoksaparīns u.c.);
- **pretiekaisuma** vai **pretsāpju zāles** (piem., aspirīns vai naproksēns). Īpaši, ja esat vecāks par 75 gadiem un lietojiet aspirīnu, Jums var būt palielināts asiņošanas risks;
- **zāles augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai** (piem., diltiazēms).

Turpmāk minētās zāles var samazināt Eliquis spēju novērst asins trombu veidošanos:

- **zāles epilepsijas vai krampju lēkmju profilaksei** (piem., fenitoīns u.c.);
- **asinszāle** (augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai);
- **zāles tuberkulozes vai citu infekciju ārstēšanai** (piem., rifampicīns).

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nav zināma Eliquis ietekme uz grūtniecību un nedzimušu bērnu. Jūs nedrīkstat lietot Eliquis, ja esat grūtniece. **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Eliquis lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

Nav zināms, vai Eliquis izdalās cilvēka pienā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas zīdīšanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Viņi ieteiks, vai pārtraukt zīdīšanu, vai pārtraukt/neuzsākt šo zāļu lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Eliquis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Eliquis satur laktozi (cukura veidu)

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Eliquis

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā, piemēram, viena tablete no rīta un viena vakarā. Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai panāktu vislabāko ārstēšanās efektu.

Norijiet tableti, uzdzerot kādu dzērienu vai ūdeni. Eliquis var lietot ēšanas laikā vai starp maltītēm.

Ieteicamā deva ir viena Eliquis **5 mg** tablete divas reizes dienā.

Ieteicamā deva ir viena Eliquis **2,5 mg** tablete divas reizes dienā tad, ja:

- Jums ir **stipri pavājināta nieru funkcija**,
- **uz Jums attiecas divi vai vairāk no tālāk minētiem faktiem:**
 - Jūsu asins analīzes liecina par nieru sliktu funkcionēšanu (kreatinīna līmenis serumā ir 1,5 mg/dl (133 mikromoli/l) vai augstāks),
 - Jūsu vecums ir 80 gadi vai vairāk,
 - Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg vai mazāk.

Jūsu ārsts var sekojoši mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem:

- *pārejot no Eliquis uz antikoagulantiem*
Pārtrauciet lietot Eliquis. Sāciet ārstēšanos ar antikoagulantiem (piemēram, ar heparīnu) laikā, kad Jums būtu jāieņem nākamā tablete.
- *pārejot no antikoagulantiem uz Eliquis*
Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Eliquis laikā, kad Jums būtu jāievada antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.
- *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīna) uz Eliquis*
Pārtrauciet ieņemt zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Eliquis.
- *pārejot no Eliquis uz ārstēšanos ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīnu)*
Ja ārsts saka, ka Jums jāsaņem lietot K vitamīna antagonistu saturošas zāles, turpiniet lietot Eliquis vēl vismaz 2 dienas pēc K vitamīna antagonista pirmās devas ieņemšanas. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad pārtraukt lietot Eliquis.

Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis lielāku Eliquis devu nekā ieteikts, **nekavējoties izstāstiet to ārstam**. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, pat ja tajā vairs nav tablešu.

Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā ieteikts, Jums var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija vai asins pārliešanas.

Ja esat aizmirsis lietot Eliquis

- Lietojiet tableti, tiklīdz atceraties un:
 - lietojiet nākamo Eliquis tableti parastajā laikā,
 - pēc tam turpiniet lietošanu kā parasti.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, vai arī esat izlaidis vairāk nekā vienu devu, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Eliquis

Nepārtrauciet Eliquis lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, jo var pastāvēt lielāks asins trombu veidošanās risks, ja pārāk ātri pārtraucat ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Visbiežākā iespējamā Eliquis blakusparādība ir asiņošana, kas var būt potenciāli dzīvībai bīstama, tādēļ nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība.

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

asiņošana, tai skaitā:

- asiņošana acīs;
- kuņģa, zarnu asiņošana vai tumšas/melnas asinis izkārnījumos;
- laboratoriskā analīzē konstatēts asins piejaukums urīnam;
- asiņošana no deguna;
- smaganu asiņošana;
- zilumu veidošanās un pietūkums.

Retākas blakusparādības (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

asiņošana, tai skaitā:

- asinsizplūdums galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
 - asiņošana mutes dobumā vai asinis krēpās;
 - asiņošana vēdera dobumā, taisnajā zarnā vai no maksts;
 - spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
 - asiņošana pēc jebkādas operācijas, tai skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidrums izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietas.
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no minētajiem simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 cilvēkiem)

- asiņošana plaušās vai rīklē;
- asiņošana vēdera dobumā aiz vēderplēves.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, lūdzam par tām izstāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Eliquis

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Der.līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eliquis satur

- Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra tablete satur 5 mg apiksabāna (apixaban).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: **bezūdens laktoze**, mikrokristāliskā celuloze, nātrija kroskarmeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts (E470b).
 - Apvalks: **laktozes monohidrāts**, hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Eliquis ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir rozā, ovālas, ar marķējumu „894” vienā pusē un „5” otrā pusē.

- Tās tiek piegādātas kastītēs ievietotos blisteros; kastītē pa 14, 20, 56, 60, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.
- Slimnīcām pieejami arī kastītēs ievietoti vienas devas blisteri pa 100x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Lielbritānija

Ražotājs

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Itālija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V.Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol s.r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 2106074300

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Luxembourg/Luxemburg

N.V.Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>