

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Teva 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši rozā, modificētas ovālas formas apvalkotā tablete ar iespaidumu “TV” vienā tabletes pusē un “G2” - otrā pusē. Izmēri: 9,9 – 10,5 mm garumā un 5,0 – 5,6 mm platumā, biezums 4,2 – 4,8 mm.

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

Devas samazināšana

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

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

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

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

1. tabula: Ieteiktās devas (VTET)

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

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

Izlaista deva

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

Terapijas maina

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

Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Apixaban Teva

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

Pāreja no Apixaban Teva uz KVA terapiju

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

Gados vecāki cilvēki

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

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

- DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTET) apiksbāns jālieto piesardzīgi;
- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM ir jāsaņem mazāka apiksbāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā.

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

Aknu darbības traucējumi

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

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

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

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

Kermeņa masa

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

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

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija (NVPM)

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

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

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

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

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

Ja kardioversija ir nepieciešama pirms 5 apiksbāna devu nozīmēšanas, pacientam jāsaņem 10 mg piesātinošā deva un pēc tam pa 5 mg divas reizes dienā. Ja pacients atbilst devas samazināšanas kritērijiem (skatīt iepriekš *Devas samazināšana* un *Nieru darbības traucējumi*), devu lietošanas shēma

jāsamazina līdz 5 mg piesātinošajai devai un turpmākai 2,5 mg devai divas reizes dienā. Piesātinošā deva ir jālieto vismaz 2 stundas pirms kardioversijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūta klīniski nozīmīga asiņošana.
- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas ietver pašreizēju vai nesenu gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgus jaunveidojumus ar augstu asiņošanas risku, nesenu cerebrālu vai spinālu traumu, nesen veiktu galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operāciju, nesen pārciestu intrakraniālu asiņošanu, apstiprinātu vai iespējamu barības vada vēnu varikozi, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (UFH - *unfractionated heparin*), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabanu, dabigatrānu u.c.), izņemot īpašu situāciju, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venozā vai arteriālā katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

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

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

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

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

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

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

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

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

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

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

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

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

Trombolītiskie līdzekļi akūta išēmiska insulta terapijā

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

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulantu (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), ieskaitot apiksabānu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz *lupus* antikoagulantu, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC

var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvās procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka 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 jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

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

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

Īslaicīga terapijas pārtraukšana

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

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

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

Pacienti ar aktīvu vēzi

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

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

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

Gados vecāki pacienti

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

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

Kermeņa masa

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

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

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

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

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P-gp induktoriem

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

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

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei apikšabāns jālieto piesardzīgi;
- apikšabāna lietošana DVT un PE ārstēšanai nav atļauta, jo var tikt ietekmēta efektivitāte.

Laboratoriskie rādītāji

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

Informācija par palīgvielām

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

Vienlaicīga 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} .

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

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

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 vienlaikus, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, apiksbāns insulīna un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kuri vienlaikus tiek sistēmiski ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, DVT un PE ārstēšanai apiksbāns nav ieteicams, jo var mazināties tā efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antikoagulantu, trombocītu agregācijas inhibitoru, SSRI/SNRI un NPL

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

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

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

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

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

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

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

Atenolols

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

Aktivētā ogle

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

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

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apiksbāna lietošanas drošums ir vērtēts 4 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 15 000 pacientu – vairāk nekā 11 000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 1,7 gadi un 221 diena (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

2. tabula: Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)	DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt)
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Anēmija	Bieži	Bieži
Trombocitopēnija	Retāk	Bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		

Hipersensitivitāte, alerģiska tūska un anafilakse	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk*
Angioedēma	Nav zināmi	Nav zināmi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Cerebrāla asiņošana†	Retāk	Reti
<i>Acu bojājumi</i>		
Asiņošana acī (tajā skaitā konjunktīvas asiņošana)	Bieži	Retāk
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		
Asiņošana, hematoma	Bieži	Bieži
Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija)	Bieži	Retāk
Intraabdomināla asiņošana	Retāk	Nav zināmi
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Deguna asiņošana	Bieži	Bieži
Asins splaušana	Retāk	Retāk
Asiņošana elpceļos	Reti	Reti
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Slikta dūša	Bieži	Bieži
Gastrointestināla asiņošana	Bieži	Bieži
Hemoroīdu asiņošana	Retāk	Retāk
Mutes asiņošana	Retāk	Bieži
Asinaini izkārnījumi	Retāk	Retāk
Rektāla asiņošana, smaganu asiņošana	Bieži	Bieži
Retroperitoneāla asiņošana	Reti	Nav zināmi
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs	Retāk	Retāk
Gamma glutamīltransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Bieži	Bieži
Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Izsitumi	Retāk	Bieži
Alopēcija	Retāk	Retāk
Daudzformu eritēma	Ļoti reti	Nav zināmi
Ādas vaskulīts	Nav zināmi	Nav zināmi

<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Asiņošana muskuļos	Reti	Retāk
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
Hematūrija	Bieži	Bieži
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>		
Patoloģiska vagināla asiņošana, uroģenitāla asiņošana	Retāk	Bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Asiņošana ievadīšanas vietā	Retāk	Retāk
<i>Izmeklējumi</i>		
Pozitīvs tests uz slēptām asinīm	Retāk	Retāk
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		
Sasitums	Bieži	Bieži
Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematoma veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā	Retāk	Retāk
Traumatiska asiņošana	Retāk	Retāk

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

† Termins "Cerebrāla asiņošana" attiecas uz visa veida intrakraniālām vai intraspinalām hemorāģijām (piemēram, hemorāģisko insultu vai *putamen*, smadzenīšu, intraventrikulāru vai subdurālu asiņošanu).

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Apiksabānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora kompleksos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati pieejami tikai Rotachrom® heparīna hromogēnai analīzei. Anti-Xa faktora aktivitātei piemīt ļoti tieša, lineāra saistība ar apiksabāna koncentrāciju plazmā – tā ir maksimāla laikā, kad apiksabāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti ir apmēram lineāra plašam apiksabāna devas diapazonam.

3. tabulā redzama sagaidāmā iedarbība līdzsvara stāvoklī un anti-Xa faktora aktivitāte. Pacienti ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri apiksbānu lietoja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,7 reizes. Pacienti, kuri apiksbānu lietoja DVT un PE ārstēšanai vai recidivējoša DVT un PE profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 2,2 reizes.

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

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Klīniskajā programmā (ARISTOTLE: apiksbāns vs varfarīns, AVERROES: apiksbāns vs ASS) pavisam randomizēti 23 799 pacienti, no tiem 11 927 tika randomizēti apiksbāna saņemšanai. Programma tika veidota, lai pierādītu apiksbāna efektivitāti un drošumu 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 apiksbānu 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 aktīvo vielu

saņēma vismaz 20 mēnešus. Vidējais vecums bija 69,1 gads, vidējais CHADS₂ skalas rādītājs bija 2,1, un 18,9% pacientu bija pārcietuši insultu vai TIL.

Šai pētījumā apiksabāns, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija, proti, insulta (hemorāģiska vai išēmiska) un sistēmiskas 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 neprecizēts	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorāģisks	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Sistēmiska embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

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

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

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji – masīva asiņošana un nāve visu iemeslu dēļ – pārbaudīti, izmantojot iepriekš noteiktu hierarhisku testēšanas stratēģiju, lai pētījumā kontrolētu kopējo I tipa kļūdu. Statistiski nozīmīgs pārkums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un nāves gadījumiem visu iemeslu dēļ (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 (0,60; 0,80)	< 0,0001
letāla	10 (0,06)	37 (0,24)		
intrakraniāla	52 (0,33)	122 (0,80)		
Masīva + KNNM† asiņošana	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Kopā	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Pārējie mērķa kritēriji				
Nāve visu iemeslu dēļ	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Miokarda infarkts	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

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

† Klīniski nozīmīga ne-masīva

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) sastopamība apiksbāna grupā bija 0,76%/gadā un varfarīna grupā – 0,86%/gadā.

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

AVERROES PĒTĪJUMS

AVERROES pētījumā randomizēti 5598, pēc pētnieka uzskata, KVA terapijai nepiemēroti pacienti, lai saņemtu vai nu 5 mg 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 aktīvo vielu vidēji 14 mēnešus. Pacientu vidējais vecums bija 69,9 gadi, vidējais CHADS₂ rādītājs bija 2,0, un 13,6% pacientu bija iepriekš pārcietuši insultu vai TIL.

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

Pēc neatkarīgās Datu monitorēšanas komitejas ieteikuma, AVERROES pētījums slēgts priekšlaikus, jo bija skaidri pierādīta insulta un sistēmiskas 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 6. tabulā).

6. 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 neprecizēts	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorāģisks	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistēmiska 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)	
Nāve visu iemeslu dēļ†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

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

† Sekundārais mērķa kritērijs.

Masīvas asiņošanas sastopamības ziņā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp apiksbānu 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 + KNNM asiņošana†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kopā	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

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

† Klīniski nozīmīga, ne masīva asiņošana.

NVPM pacienti ar AKS un/vai kuriem tiek veikta PKI

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

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

AUGUSTUS primārais mērķis bija novērtēt drošumu, ar ISTH masīvu vai KNNM asiņošanu kā primāro mērķa kritēriju. Salīdzinājumā starp apiksbānu un VKA ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro drošuma mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 241 (10,5%) un 332 (14,7%) pacientu attiecīgi apiksbāna un VKA grupā (RA=0,69; 95% TI: 0,58; 0,82; divpusējs p<0,0001 vismaz līdzvērtīgam rezultātam un p<0,0001 pārākumam). VKA terapijai veiktās papildu analīzes, izmantojot TTR apakšgrupas, uzrādīja, ka visbiežāk asiņošana bija saistīta ar zemāko TTR kvartīli. Asiņošanas biežums bija līdzīgs apiksbānam un TTR augstākajai kvartīlei. Salīdzinājumā starp ASS un placebo ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 367 (16,1%) un 204 (9,0%) pacientu attiecīgi ASS grupā un placebo grupā (RA=1,88; 95% TI: 1,58; 2,23; divpusējais p<0,0001).

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

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

Salīdzinot apiksbānu un VKA, kombinētais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, novērots 541 (23,5%) un 632 (27,4%) pacientu attiecīgi apiksbāna un VKA grupā.

Kombinēto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai išēmisku notikumu (insults, miokarda infarkts, stenta tromboze vai neatliekama revaskularizācija), novēroja 170 (7,4%) un 182 (7,9%) pacientu attiecīgi apiksbāna un VKA grupā.

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

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

Atklātā daudzcentru pētījumā EMANATE tika iekļauti 1500 pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši perorālu antikoagulantu terapiju vai to saņēma mazāk nekā pirms 48 stundām un kuriem bija ielānāta kardioversija NVPM ārstēšanai. Pacienti ar attiecību 1:1 tika randomizēti apiksbāna vai heparīna un/vai VKA saņemšanai, lai novērstu kardiovaskulārus notikumus. Pacientiem, kuriem kardioversiju bija nepieciešams veikt ātrāk, elektriska un/vai farmakoloģiska kardioversija tika veikta pēc vismaz 5 divas reizes dienā lietotām apiksbāna 5 mg devām (vai noteiktiem pacientiem – 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu)) vai vismaz 2 stundas pēc 10 mg piesātinošas devas (vai noteiktiem pacientiem – 5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu)). 342 apiksbāna grupas pacienti saņēma piesātinošo devu (331 pacients saņēma 10 mg devu, un 11 pacienti saņēma 5 mg devu).

Apiksbāna grupā (n = 753) nekonstatēja nevienu insulta gadījumu (0%), savukārt heparīna un/vai VKA grupā (n = 747; RR 0,00; 95% TI 0,00; 0,64) tika konstatēti 6 (0,80%) insulta gadījumi. Apiksbāna grupā nāve jebkāda iemesla dēļ iestājās 2 pacientiem (0,27%), savukārt heparīna un/vai VKA grupā – 1 pacientam (0,13%). Netika ziņots par sistēmiskas embolijas notikumiem.

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

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

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

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

PĒTĪJUMS AMPLIFY

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

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

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

Pētījuma ietvaros saskaņā ar vērtēšanas kritēriju (apstiprinātas, recidivējošas, simptomātiskas VTE – ne-letālas DVT vai ne-letālas PE, vai ar VTE saistītu nāves gadījumu sastopamības) analīzes apvienotajiem mērķa kritērijiem tika pierādīts, ka apiksabāns nav mazāk iedarbīgs par enoksaparīnu/varfarīnu (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Pētījumā AMPLIFY iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	Apiksabāns N=2609 n (%)	Enoksaparīns/varfarīns N=2635 n (%)	Relatīvais risks (95% TI)
VTE vai ar VTE saistīta nāve	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Ar VTE-saistīta nāve	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE vai nāve jebkāda iemesla dēļ	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE vai ar SAS-saistīta nāve	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, ar VTE saistīta nāve vai masīva asiņošana	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Atbilstoši šī pētījuma primārajam, ar drošumu saistītajam mērķa kritērijam apiksabāns bija statistiski pārāks par enoksaparīnu/varfarīnu (relatīvais risks 0,31; 95% TI, 0,17;0,55, p-vērtība < 0,0001) (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Pētījumā AMPLIFY iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti

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

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

PĒTĪJUMS AMPLIFY-EXT

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

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

Šajā pētījumā abas apikšabāna devas bija statistiski pārākas par placebo attiecībā uz primāro mērķa kritēriju, ko definēja kā simptomātisku recidivējošu VTE – ne-letālu DVT vai ne-letālu PE, vai nāves gadījumu skaitu jebkāda iemesla dēļ (skatīt 10. tabulu).

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

	Apikšabāns	Apikšabāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiks. 2,5 mg pret placebo	Apiks. 5,0 mg pret placebo
	n (%)				
Recidivējoša VTE vai nāve jebkāda iemesla dēļ	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Nāve jebkāda iemesla dēļ	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidivējoša VTE vai tās izraisīta nāve	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidivējoša VTE vai ar SAS saistīta nāve	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Ne-letāla DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Ne-letāla PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Ar VTE saistīta nāve	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[¥] p-vērtība < 0,0001.

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

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

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

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība ārstēšanas periodā. Pētījuma laikā masīvas asiņošanas sastopamība pēc abu apiksabāna devu lietošanas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīga no tās, kas novērota pēc placebo lietošanas. Grupās, kurās divas reizes dienā tika lietotas 2,5 mg lielas apiksabāna devas vai placebo, netika novērota statistiski nozīmīga masīvas asiņošanas + KNNM asiņošanas, nelielas vai jebkuras formas asiņošanas sastopamības atšķirība (skatīt 11. tabulu).

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

	Apiksabāns	Apiksabāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiks. 2,5 mg pret placebo	Apiks. 5,0 mg pret placebo
		n (%)			
Masīva asiņošana	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Masīva asiņošana + KNNM asiņošana	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Neliela asiņošana	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Visas formas	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

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

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

Pēc sasmalcinātas un 60 ml D5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos ar veselām personām, kuras iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tableti.

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

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

Pie maksimālas apiksabāna koncentrācijas plazmā nenovēro ietekmi uz nieru funkciju. Novērtējot noteikto kreatinīna klīrensu, tika konstatēta samazinātas nieru funkcijas saistība ar palielinātu apiksabāna iedarbību. 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-Xa faktora aktivitāti.

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

Aknu darbības traucējumi

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

Dzimums

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

Etniskā piederība un rase

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

Ķermeņa masa

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

Farmakokinētikā/farmakodinamikā attiecība

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**Tabletes kodols:

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks:

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

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

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

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

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/PE/PVdH – alumīnija dozējamu vienību blisteriepakojumā, kas satur 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 168 x 1, 200 x 1 apvalkotās tabletes.

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0132

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022