

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Viatris 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 104 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozā, ovāla (apmēram 5,2 x 9,8 mm), abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespiestu 'IU2' vienā pusē un gludu otru pusi.

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 iepriekš pārciests insults 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 slimniekiem skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

Devas samazināšana

Apiksabāna 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.

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 jāpamato ar pārejošiem riska faktoriem (piemēram, nesen bijusi operācija, trauma vai imobilizācija).

DVT un PE recidīvu profilaksei ieteicamā apiksabāna deva ir 2,5 mg perorāli divas reizes dienā. Ja indikācija ir 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, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

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

Terapijas maiņa

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

Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Apixaban Viatris

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

Pāreja no Apixaban Viatris uz KVA terapiju

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

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāpiemēro 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 un gados vecākiem pacientiem (≥ 80 gadus veciem pacientiem) vai pacientiem ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kuriem

kreatinīna līmenis serumā ir $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), devas pielāgošana ir nepieciešama un 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) jāpiemēro 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.

Par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, klīniskās pieredzes nav, tādēļ apiksbāns nav ieteicams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Apixaban Viatris 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) $> 2 \times$ NAR vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5 \times$ NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Apixaban Viatris šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms Apixaban Viatris terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi.

Ķermeņa 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 kreisā priekškambara tromba iespējamības izslēgšana, izmantojot attēldiagnostikas metodes (piemēram, transezofageālo ehokardiogrāfiju (TEE) vai skenēšanu ar datortomogrāfu (DT)) saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām.

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 apiksabāna devu lietošanas, 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 apiksabānu, kā tika nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas saistībā ar antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

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

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

Pediatriskā populācija

Apixaban Viatris drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

Pacientiem, kuri nevar norīt veselas tabletes, Apixaban Viatris 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 Viatris tabletes var sasmalcināt un suspendēt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sasmalcinātas Apixaban Viatris 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 būtiska asiņošana.
- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas var būt pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesen veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesen pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikozē, 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 (fondaparīnu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu u.c.), izņemot īpašu situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no antikoagulantiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrālā 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, kuri lieto apiksabānu, rūpīgi jānovēro, vai viņiem neparādās asiņošanas pazīmes. Zāles ieteicams lietot piesardzīgi situācijās, kad ir palielināts asiņošanas risks. Apiksabāna 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 faktora tests var būt noderīgs īpašās situācijās, kad zināšanas par apiksabāna iedarbību var palīdzēt pieņemt klīnisko lēmumu, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

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

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

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), tajā skaitā acetilsalicilskābi.

Pēc operācijas nav ieteicams līdztekus apiksabānam 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 Apixaban Viatris.

Klīniskajā 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 mēnešus ilgu ārstēšanas periodu ar P2Y12 inhibitoru, ar ASS vai bez tās, un perorālu antikoagulantu (apiksabānu vai VKA). Vienlaicīga ASS lietošana personām, kuras ārstēja ar apiksabānu, palielināja ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis* – Starptautiskā Trombozes un hemostāzes biedrība) masīvas vai KNNM (klīniski nozīmīgas nemasīvas) asiņošanas risku no 16,4% gadā līdz 33,1% gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā augsta riska pacientiem pēc akūta koronārā sindroma bez priekškambaru mirgošanas, ko raksturoja multiplas kardiālas un nekardiālas blakusslimības un kuri lietoja ASS vai ASS kombinācijā ar klopidoģrēlu, ziņots par ISTH 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, kuri 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 pētīta. Tāpēc šiem pacientiem apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulantu (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), tajā skaitā apiksabāns, 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 uz operācijām un procedūrām, kuras saistās ar 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 jāsamēro ar 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 adekvāta hemostāze (informāciju par kardioversiju skatīt 4.2. apakšpunktā).

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

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī apiksabāna, terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas, plānotas operācijas vai invazīvas procedūras dēļ pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumam ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas 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

Apiksabāns kā nefrakcionēta heparīna alternatīva nav ieteicams hemodinamiski nestabiliem pacientiem ar plaušu emboliju, vai kuri var saņemt trombolīzi vai pulmonālu embolektomiju, jo šādās situācijās apiksabāna drošums un efektivitāte nav noteikta.

Pacienti ar aktīvu vēzi

Pacientiem ar aktīvu vēzi var būt palielināts gan venozas trombembolijas, gan asiņošanas gadījumu risks. Apsverot apiksabāna lietošanu vēža pacientiem DVT vai PE ārstēšanā, rūpīgi jāizvērtē terapijas sniegtie ieguvumi salīdzinājumā ar risku (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

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 ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kuriem 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 dialīze, 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).

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

Ķermeņa masa

Maza ķermeņa masa (< 60 kg) var palielināt asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apiksabāns 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 apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāveic aknu funkcionālie testi.

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

Apiksabānu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri vienlaicīgi 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 apiksabāna iedarbību 2 reizes (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai vairāk, ja ir papildu faktori, kas palielina apiksabāna iedarbību (piemēram, smagi nieru darbības traucējumi).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P-gp induktoriem

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

Uz pacientiem, kuri vienlaicīgi 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 apiksabāns jālieto piesardzīgi;
- apiksabāna 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 apiksabāna darbības mehānismam. Lietojot plānoto terapeitisko devu,

izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga izteikta dažādība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

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

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

Apiksabāna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi 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 ne CYP3A4, ne P-gp spēcīgi inhibitori (piemēram, amiodarons, klaritromicīns, diltiazēms, flukonazols, naproksēns, hinidīns, verapamils) apiksabāna koncentrāciju plazmā palielinās mazāk. Apiksabāna devas pielāgošana nav nepieciešama, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar līdzekļiem, kuri nav spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori. Piemēram, diltiazēms (360 mg vienu reizi dienā) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vāju P-gp inhibitoru, un tas palielina vidējo apiksabāna AUC 1,4 reizes un C_{max} 1,3 reizes. Naproksēns (vienreizēja 500 mg deva), kas ir P-gp inhibitors, bet nav CYP3A4 inhibitors, 1,5 reizes un 1,6 reizes palielina attiecīgi apiksabāna vidējo AUC un C_{max} . Klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas ir P-gp inhibitors un spēcīgs CYP3A4 inhibitors, 1,6 reizes un 1,3 reizes palielina attiecīgi apiksabāna vidējo AUC un C_{max} .

CYP3A4 un P-gp induktori

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

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

Antikoagulantu, trombocītu agregācijas inhibitoru, SSRI/SNRI un NSPIL

Paaugstinātā asiņošanas riska dēļ jebkādu citu antikoagulantu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, izņemot specifiskos apstākļos, kad tiek nomainīta antikoagulanta 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 apiksabāna (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 klopidoģrelu (75 mg vienu reizi dienā), apiksabānu 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 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, ja vienlaicīgi ar apiksabānu tiek lietoti antiagreganti. Apiksabāns jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti SSRI/SNRI, NSPIL, ASS un/vai P2Y₁₂ inhibitori, jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieredze par vienlaicīgu lietošanu ar citiem trombocītu agregācijas inhibitoriem (piemēram, GPIIb/IIIa receptoru antagonistiem, 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 vienlaicīgi 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 klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P-gp inhibitors.

Pētījumos veselām pētāmajām personām, 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 NSPIL, 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.

Lēmumu pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar apiksabānu, jāpieņem izvērtējot ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu sievietei no terapijas.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apixaban Viatris neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 4 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 15000 pacientu – vairāk nekā 11000 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 pa indikācijām skatīt 2. tabulā).

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasei un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ 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 hemorāģija [†]	Retāk	Reti
<i>Acu bojājumi</i>		
Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas)	Bieži	Retāk
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		
Hemorāģija, hematoma	Bieži	Bieži
Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija)	Bieži	Retāk
Intraabdomināla hemorāģija	Retāk	Nav zināmi
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Deguna asiņošana	Bieži	Bieži
Asiņu sīļaušana	Retāk	Retāk
Elpceļu hemorāģija	Reti	Reti
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Slikta dūša	Bieži	Bieži
Gastrointestināla hemorāģija	Bieži	Bieži
Hemoroidāla hemorāģija	Retāk	Retāk
Mutes hemorāģija	Retāk	Bieži
Asiņaini izkārnījumi	Retāk	Retāk
Rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana	Bieži	Bieži
Retroperitoneāla hemorāģija	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 glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Bieži	Bieži
Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		

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)
Ādas izsitumi	Retāk	Bieži
Alopēcija	Retāk	Retāk
Erythema multiforme	Ļoti reti	Nav zināmi
Ādas vaskulīts	Nav zināmi	Nav zināmi
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Hemorāģija muskuļos	Reti	Retāk
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
Hematūrija	Bieži	Bieži
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>		
Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija	Retāk	Bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ievadīšanas vietas asiņošana	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 hemorāģija	Retāk	Retāk

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

† Termins "Cerebrāla hemorāģija" attiecas uz visa veida intrakraniālajām vai intraspinalajām hemorāģijām (piemēram, hemorāģisko insultu vai putamen, smadzenīšu, intraventrikulāro vai subdurālo hemorāģiju).

Tāpat kā lietojot jebkuru antikoagulantu, apiksbāna 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 faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos veselām pētāmajām 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 nevēlamas blakusparādības.

Veselām pētāmajām 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 attiecīgi 5,3 un 4,9 stundām, kad lietoja aktivēto ogli 2 un 6 stundas pēc apiksabāna lietošanas. Tādējādi apiksabāna pārdozēšanas vai nejaušas lietošanas gadījumos var būt noderīga aktivētās ogles lietošana.

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

Masīvas asiņošanas gadījumā atkarībā no vietējās pieejamības jāapsver koagulācijas eksperta konsultācijas nepieciešamība.

Nozīmējot iekšķīgi vienreizēju 5 mg apiksabāna devu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, hemodialīze samazināja apiksabāna AUC par 14%. Tāpēc maz ticams, ka hemodialīze var kļūt par efektīvu apiksabāna pārdozēšanas ārstēšanas līdzekli.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Apiksabāns ir spēcīgs, iekšķīgi lietojams, atgriezenisks, tiešs un izteikti selektīvs Xa faktora inhibitors. 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 prekliniskajos 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 apikسابāna farmakodinamiskās iedarbības novērtēšanai. Trombīna veidošanās testā apikسابāns samazināja endogēno trombīna potenciālu – trombīna veidošanās rādītāju cilvēka plazmā.

Apikسابānam 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 saistība ar apikسابāna koncentrāciju plazmā – tai novēro maksimumu laikā, kad apikسابāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apikسابāna koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti ir apmēram lineāra plašam apikسابāna devas diapazonam.

3. tabulā redzama sagaidāmā iedarbība uz līdzsvara stāvokli un anti-Xa faktora aktivitāte katrā indikācijā.. Pacienti ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri apikسابānu lietoja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,7 reizes. Pacienti, kuri apikسابānu 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 apikسابāna iedarbība uz līdzsvara stāvokli un anti-Xa faktora aktivitāte

	Apiks. C_{max} (ng/ml)	Apiks. C_{min} (ng/ml)	Apiks. anti-Xa faktora aktivitāte maks. (SV/ml)	Apiks. anti-Xa faktora 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 pēc 2 no 3 devu samazināšanas kritērijiem pētījumā ARISTOTLE.

Lai gan apikسابāna terapijas laikā nav nepieciešama regulāra zāļu iedarbības kontrole, kalibrēta kvantitatīva anti-Xa faktora analīze var būt noderīga atsevišķos gadījumos, kad informācija par apikسابāna 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: apikسابāns vs varfarīns, AVERROES: apikسابāns vs ASS) pavisam randomizēti 23799 pacienti, no tiem 11927 tika randomizēti apikسابāna saņemšanai. Programma tika veidota, lai pierādītu apikسابāna 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).

Pētījums ARISTOTLE

Pētījumā ARISTOTLE pavisam randomizēts 18201 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 pētāmo 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.

Šajā pētījumā apiksabāns, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija, proti, insulta (hemorāģiska vai išēmiska) un sistēmiskas embolijas novēršanas (skatīt 4. tabulā), bija statistiski nozīmīgi pārāks par varfarīnu.

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

	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, kuri 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 5. tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārākums par varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

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

	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 + 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				
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 nozīmīga nemasīva asiņošana.

Blakusparādību dēļ no pētījuma ARISTOTLE 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 darbības, insulta vai TIL anamnēzē un diabēta, atbilda rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

Pētījums AVERROES

Pētījumā AVERROES 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 pētāmo 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.

Biežākie iemesli, kādēļ KVA terapija pētījumā AVERROES 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 kontaktēties ar pacientu, ja būtu nepieciešama steidzama devas maiņa (11,7%).

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

No pētījuma AVERROES 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 pētījumā AVERROES

	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 7. tabulā).

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

	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 pēc Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH) kritērijiem.

† Klīniski nozīmīga nemasīva asiņošana.

NVPM pacienti ar AKS un/vai kuriem tiek veikta PKI

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

Pacienti tika randomizēti līdz 14 dienām pēc AKS un/vai PKI šādās terapijas grupās: 5 mg 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.

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 līdzvērtībai un p<0,0001 pārkumam). VKA terapijai veiktās papildu analīzes, izmantojot TTR apakšgrupas, uzrādīja, ka visbiežākā asiņošana bija saistīta ar zemāko TTR kvartili. Asiņošanas biežums bija līdzīgs apiksbānam un TTR augstākajai kvartilei.

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 notika 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 saliktiem mērķa kritērijiem.

Salīdzinājumā starp apiksabānu un VKA salikto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, sasniedza 541 (23,5%) un 632 (27,4%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā. Salikto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai išēmisku notikumu (insults, miokarda infarkts, stenta tromboze vai neatliekama revaskularizācija), sasniedza 170 (7,4%) un 182 (7,9%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā.

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

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

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

Apiksabāna grupā (n = 753) nekonstatēja nevienu insulta notikumu (0%), savukārt heparīna un/vai VKA grupā (n = 747; RR 0,00; 95% TI 0,00; 0,64) tika konstatēti 6 (0,80%) insulta notikumi. Apiksabāna grupā jebkura iemesla izraisīta nāve tika konstatēta 2 pacientiem (0,27%), savukārt heparīna un/vai VKA grupā – 1 pacientam (0,13%). Netika ziņots par sistēmiskas embolijas notikumiem.

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

Šī ievirzes pētījuma rezultāti apliecina līdzvērtīgu iedarbību un drošumu apiksabāna un heparīna un/vai VKA terapijas grupās attiecībā uz kardioversiju.

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

Kliniskā programma (pētījums AMPLIFY – apiksabāna salīdzināšanai ar enoksaparīnu/varfarīnu un AMPLIFY-EXT – apiksabāna salīdzināšanai ar placebo) bija izveidota tā, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu, ārstējot DVT un/vai PE (pētījumā AMPLIFY), kā arī lietojot ilgākai profilaktiskai DVT un/vai PE recidīvu terapijai pēc tam, kad pabeigta 6–12 mēnešus ilga DVT un/vai PE ārstēšana ar antikoagulantiem (pētījumā AMPLIFY-EXT). Abi pētījumi bija randomizēti, ar paralēlām grupām, 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 neatkarīgas komitejas viedoklis.

Pētījums AMPLIFY

Pētījumā AMPLIFY 5395 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar apiksabānu (perorāli pa 10 mg apiksabāna divas reizes dienā 7 dienas un vēlāk pa 5 mg apiksabāna divas reizes dienā 6 mēnešus) vai enoksaparīnu pa 1 mg/kg divas reizes dienā subkutāni vismaz 5 dienas (līdz sasniedz INR $\geq$ 2) un varfarīnu (līdz sasniedz 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 laikā saskaņā ar vērtēšanas kritēriju (apstiprinātas recidivējošas simptomātiskas VTE – neletālas DVT vai neletālas PE, vai ar VTE saistītu nāves gadījumu sastopamības) analīzes apvienotajiem mērķa kritērijiem tika novērots, ka apiksbāns nav mazāk iedarbīgs par enoksaparīnu/varfarīnu (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Pētījumā AMPLIFY iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	Apiksbāns N=2609 n (%)	Enoksaparīns/varfarīns N=2635 n (%)	Relatīvais risks (95% TI)
VTE vai tās izraisīta 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 jebkura iemesla izraisīta nāve	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Ar VTE vai 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).

Apiksbāna VTE sākumterapijas 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 vienāda. Efektivitāte apakšgrupās, tajā skaitā tajās, kas bija definētas pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (KMI), nieru darbības, PE indeksa, DVT radīto trombu lokalizācijas un heparīna lietošanas anamnēzē, kopumā bija vienāda.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Šajā pētījumā primārajā, ar drošumu saistītajā mērķa kritērijā apiksbāns 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

	Apiksbāns 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)

Apiksbāna 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 STHB klasifikāciju) tika novērota 6 (0,2%) ar apiksabānu ārstētiem pacientiem un 17 (0,6%) ar enoksaparīnu/varfarīnu ārstētiem pacientiem.

Pētījums AMPLIFY-EXT

Pētījumā AMPLIFY-EXT kopā piedalījās 2482 pacienti, kuriem bija pabeigta 6–12 mēnešus ilga sākumterapija ar antikoagulantiem. Šiem pacientiem tika randomizēti nozīmēti 12 mēnešus ilga ārstēšana ar 2,5 mg lielām apiksabāna devām divas reizes dienā, 5 mg lielām apiksabāna devām divas reizes dienā vai placebo lietošana. No šiem pacientiem 836 pacienti (33,7%) pirms iekļaušanas pētījumā AMPLIFY-EXT bija piedalījušies pētījumā AMPLIFY. Dalībnieku vidējais vecums bija 56,7 gadi, un 91,7% randomizēto pacientu bija neprovocēti VTE gadījumi.

Šajā pētījumā abas apiksabāna devas bija statistiski pārākas par placebo primārajā mērķa kritērijā, kas bija definēts kā simptomātisku recidivējošu VTE – neletālu DVT vai neletālu PE, vai jebkura iemesla izraisītu nāves gadījumu skaits (skatīt 10. tabulu).

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

	Apiksabāns	Apiksabāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiks. 2,5 mg salīdzinot ar placebo	Apiks. 5,0 mg salīdzinot ar placebo
	n (%)				
Recidivējoša VTE vai jebkura iemesla izraisīta nāve	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)		
Jebkura iemesla izraisīta nāve	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidivējoša VTE vai ar VTE saistīta 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)
Neletāla DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Neletāla 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 saistībā ar VTE recidīvu profilaksi saglabājās visās apakšgrupās, arī 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 apiksbāna 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

	Apiksbāns	Apiksbāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiks. 2,5 mg salīdzinot ar placebo	Apiks. 5,0 mg salīdzinot ar placebo
		n (%)			
Masīva asiņošana	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Masīva asiņošana + KNNMA	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 STHB klasifikāciju) tika novērota 1 pacientam (0,1%), kuru ārstēja ar 5 mg apiksbāna divas reizes dienā devu, nevienam pacientam no tiem, kuri lietoja 2,5 mg divas reizes dienā devu, un 1 (0,1%) placebo saņemušam pacientam.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur apiksbānu, vienā vai vairākās pediatriiskās 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 iedarbības pieaugumu. Lietojot devas, kas ≥ 25 mg, apiksbāna absorbciju samazina noārdīšanās un tam samazinās biopieejamība. Apiksbāna iedarbības rādītājiem piemīt neliela līdz vidēji izteikta variabilitāte gan vienas personas ietvaros, gan starp dažādām personām attiecīgi ~20% CV un ~30% CV.

Iedarbība pēc 10 mg apiksabāna lietošanas iekšķīgi 2 sasmalcinātu 5 mg tablešu, kas suspendētas 30 ml ūdens, veidā bija salīdzināma ar iedarbību pēc 2 veselu 5 mg tablešu iekšķīgas lietošanas. Pēc 10 mg apiksabāna lietošanas iekšķīgi 2 sasmalcinātu 5 mg tablešu veidā ar 30 g ābolu 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 G5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos veselām pētāmām personām, kuras iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tabletes devu.

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

Apiksabāna 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. Apiksabāna metabolismā piedalās galvenokārt CYP3A4/5 un nedaudz arī CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 un 2J2. Cilvēka plazmā galvenais ar aktīvo 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 (vecākiem par 65 gadiem) novēro augstākas plazmas koncentrācijas nekā jaunākiem pacientiem – vidējās AUC vērtības ir aptuveni par 32% augstākas, bet C_{max} neatšķiras.

Nieru darbības traucējumi

Apiksabāna maksimālās koncentrācijas laikā nenovēroja ietekmi uz nieru darbību. Novērtējot noteikto kreatinīna klīrensu, tika konstatēta samazinātas nieru darbības 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.

Pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), lietojot vienreizēju apiksabāna 5 mg devu tūlīt pēc hemodialīzes, apiksabāna AUC palielinājās par 36% salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Hemodialīze, kas uzsākta divas stundas pēc vienreizējas apiksabāna 5 mg devas lietošanas pacientiem 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 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.

Dzimums

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

Etniskā piederība un rase

Analizējot I 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 pētāmām personām, kuru ķermeņa masa ir no 65 līdz 85 kg, personām ar ķermeņa masu > 120 kg novēroja par aptuveni 30% mazāku apiksabāna iedarbību un personām ar ķermeņa masu < 50 kg – par aptuveni 30% lielāku iedarbību.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā 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 plazmas koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti vislabāk raksturo lineārais modelis. Pacientiem novērotā FK/FD saistība atbilda veselām pētāmām 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.

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
Celuloze, mikrokristāliskā (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Dzelzs oksīds, sarkanais (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

PVH/PVdH/Alumīnija blisteri

Iepakojumi ar 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 vai 200 apvalkotām tabletēm.

Perforēti dozējumu vienību blisteri ar 14x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 vai 200x1 apvalkotu tableti.

ABPE pudeles ar PP aizdari ar vārti, kam ir indukcijas blīve

Pudeles ar 60, 120, 180 vai 1000 apvalkotām tabletēm.

Pudelēm ar 60 apvalkotām tabletēm ir bērniem neatverama skrūvējama aizdare.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

21-0101

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 15. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024