

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eliquis 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg apiksabano.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 2,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 51,4 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Geltonos spalvos, apvalios tabletės (skersmuo – 5,95 mm), kurių vienoje pusėje įspausta 893, o kitoje pusėje – 2½.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Venų tromboembolinių (VTE) reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), amžius  $\geq 75$  metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeltantis širdies nepakankamumas ( $\geq$  II klasės pagal *NYHA*).

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams (apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, žr. 4.4 skyriuje.)

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

*VTE profilaktika (VTEp): planinė klubo arba kelio pakeitimo operacija*

Rekomenduojama apiksabano dozė yra 2,5 mg, vartojama per burną du kartus per parą. Pirmąją dozę reikia išgerti praėjus 12-24 valandoms po operacijos.

Spręsdami dėl antikoagulantų paskyrimo laiko šiuo laikotarpiu, gydytojai turėtų apsvarstyti galimą ankstyvojo antikoagulantų vartojimo VTE profilaktikai naudą ir kraujavimo po operacijos riziką.

*Pacientams, kuriems atliekama klubo sąnario pakeitimo operacija*

Rekomenduojama gydymo trukmė yra 32-38 dienos.

*Pacientams, kuriems atliekama kelio sąnario pakeitimo operacija*

Rekomenduojama gydymo trukmė yra 10-14 dienų.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV)

Rekomenduojama apiksabano dozė yra 5 mg, vartojama per burną du kartus per parą.

Dozės mažinimas

Rekomenduojama apiksabano dozė yra 2,5 mg, vartojama per burną du kartus per parą pacientams, kuriems yra VNPV ir bent dvi iš toliau išvardytų savybių: amžius  $\geq 80$  metų, kūno masė  $\leq 60$  kg arba kreatinino koncentracija serume  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai/l).

Gydymas turi būti tęsiamas ilgą laiką.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika

Gydant ūminę GVT ir gydant PE, pirmąsias 7 dienas rekomenduojama apiksabano dozė yra 10 mg, vartojama per burną du kartus per parą, po to skiriama 5 mg dozė, vartojama per burną du kartus per parą. Pagal esamas medicinines rekomendacijas, trumpalaikis gydymas (bent 3 mėn. trukmės) turėtų būti skiriamas atsižvelgiant į esamus praeinančius veiksnius (pvz., po neseniai atliktos operacijos, patirtos traumos, imobilizacijos).

Apiksabano skiriant pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, rekomenduojama dozė yra 2,5 mg, kuri vartojama per burną du kartus per parą. Jei vaistas skiriamas pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, 2,5 mg dozė du kartus per parą turi būti skiriama baigus 6 mėn. trukmės gydymo apiksabanu (po 5 mg du kartus per parą) ar kitu antikoaguliantu kursą, kaip nurodyta toliau 1 lentelėje (taip pat žr. 5.1 skyrių).

**1 lentelė. Rekomenduojamos dozės (VTEt)**

	Dozavimo planas	Didžiausia paros dozė
GVT arba PE gydymas	pirmąsias 7 dienas – po 10 mg du kartus per parą	20 mg
	vėliau – po 5 mg du kartus per parą	10 mg
Pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktika po 6 mėn. trukmės GVT ar PE gydymo kurso	po 2,5 mg du kartus per parą	5 mg

Viso gydymo trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Praleidęs dozę, pacientas turi nedelsdamas išgerti Eliquis ir toliau vaistinį preparatą vartoti kaip anksčiau du kartus per parą.

Gydymo keitimas

Gydymą parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais į gydymą Eliquis (ir atvirkščiai) galima pakeisti, atėjus kitos planinės dozės vartojimo laikui (žr. 4.5 skyrių). Šie vaistiniai preparatai neturi būti skiriami kartu.

Gydymo vitamino K antagonistu (VKA) keitimas į gydymą Eliquis

Paciento gydymą vitamino K antagonistu (VKA) keičiant į gydymą Eliquis, reikia nutraukti gydymą varfarinu arba kitu VKA ir pradėti vartoti Eliquis, kai tarptautinis normalizuotasis santykis (angl., *the international normalised ratio [INR]*) yra  $< 2$ .

Gydymo Eliquis keitimas į gydymą VKA

Paciento gydymą Eliquis keičiant į gydymą VKA, reikia ir toliau vartoti Eliquis ne trumpiau kaip 2 paras po to, kai pradedamas gydymas VKA. Po 2 Eliquis vartojimo kartu su VKA parų, prieš vartojant kitą planinę Eliquis dozę, reikia nustatyti INR. Eliquis vartoti kartu su VKA reikia tol, kol INR taps  $\geq 2$ .

### Senyviems pacientams

VTEp ir VTEt. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

VNPV. Dozės koreguoti nereikia, išskyrus atvejus, kai atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. 4.2 skyriaus pradžioje skyrelį „Dozės mažinimas“).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, taikomos šios rekomendacijos:

- VTE profilaktikai pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp), GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE (VTEt) profilaktikai dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių);
- insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, o kreatinino koncentracija serume yra  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai litre) ir jiems yra  $\geq 80$  metų arba jų kūno masė  $\leq 60$  kg, dozę reikia sumažinti, kaip aprašyta pirmiau. Jeigu kitų kriterijų dozei sumažinti nėra (amžius, kūno masė), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–29 ml/min.), taikomos šios rekomendacijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius):

- VTE profilaktikai pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp), GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE (VTEt) profilaktikai apiksabaną reikia vartoti atsargiai;
- insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, reikia skirti mažesniąją 2,5 mg apiksabano dozę du kartus per parą.

Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra  $< 15$  ml/min. ar kuriems atliekamos dializės, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties nėra, todėl jiems apiksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Eliquis negalima vartoti pacientams, kurie serga su koaguliopatijos pasireiškimu ar kliniškai reikšminga kraujavimo rizika susijusia kepenų liga (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistinio preparato reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child Pugh*). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems buvo nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, alaninaminotransferazės (ALT) / aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas buvo  $> 2$  x VNR [viršutinė normos riba], arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo  $\geq 1,5$  x VNR, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Todėl šiems pacientams Eliquis reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti Eliquis, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

### Kūno masė

VTEp ir VTEt. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

VNPV. Dozės koreguoti nereikia, išskyrus atvejus, kai atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. 4.2 skyriaus pradžioje skyrelį „Dozės mažinimas“).

### Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### Pacientai, kuriems atliekama kateterinė abliacija (VNPV)

Atliekant kateterinę abliaciją pacientai gali toliau vartoti apiksabaną (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

### Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir gali reikėti kardioversijos, gali pradėti ir tęsti apiksabano vartojimą.

Anksčiau antikoagulantų nevartojusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę prieš kardioversiją vaizdinimo metodu (pvz., atliekant transezofaginę echokardiografiją (TEE) arba kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimą) atmesti trombo kairiajame prieširdyje buvimą, atsižvelgiant į nustatytas medicines gaires. Pacientams, pradedantiems gydymą apiksabanu, ne trumpiau kaip 2,5 paros prieš kardioversiją reikia vartoti 5 mg du kartus per parą (5 vienkartinės dozės) tinkamai antikoaguliacijai užtikrinti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. anksčiau skyrius *Dozės mažinimas* ir *Sutrikusi inkstų funkcija* auksčiau), dozavimo režimą reikia sumažinti iki 2,5 mg apiksabano du kartus per parą, gydymą tęsiant 2,5 paros (suvartojant 5 vienkartinės dozės).

Jeigu reikia atlikti kardioversiją prieš suvartojant 5 apiksabano dozes, reikia skirti 10 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 5 mg du kartus per parą. Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. ankstesnius skyrius *Dozės mažinimas* ir *Sutrikusi inkstų funkcija*), dozavimo režimą reikia sumažinti ir skirti 5 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 2,5 mg du kartus per parą. Įsotinamąją dozę reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš kardioversiją (žr. 5.1 skyrių).

Visiems pacientams, kuriems atliekama kardioversija, prieš atliekant kardioversiją reikia gauti patvirtinimą, kad pacientas suvartojo apiksabano, kaip skirta. Priimant sprendimą dėl gydymo pradžios ir trukmės reikia atsižvelgti į nustatytas rekomendacines gydymo antikoaguliantais gaires pacientams, kuriems atliekama kardioversija.

### Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir serga ūminiu koronariniu sindromu (ŪKS), ir (arba) kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)

Nepakanka patirties apiksabano rekomenduojamomis dozėmis gydant VNPV patiriančius pacientus, kai vaisto skiriama kartu su trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais ŪKS sergantiems pacientams ir (arba) pacientams, kuriems atliekama PVAI pasiekus hemostazę (žr. 4.4, 5.1 skyrius).

### Vaikų populiacija

Eliquis saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Eliquis reikia nuryti užgeriant vandeniu valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, Eliquis tabletę galima sutrinti ir ištirpinti vandenyje, arba 5 % gliukozės tirpale (G5W), arba obuolių sultyse, arba sumaišyti su obuolių tyre ir iš karto išgerti (žr. 5.2 skyrių). Eliquis tabletes taip pat galima sutrinti ir ištirpinti 60 ml vandens arba G5W ir iš karto suleisti pro nazogastrinį zondą (žr. 5.2 skyrių).

Sutrintos Eliquis tabletės išlieka stabilios vandenyje, G5W, obuolių sultyse ir obuolių tyreje iki 4 valandų.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvus, kliniškai reikšmingas kraujavimas.
- Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir kliniškai reikšminga kraujavimo rizika (žr. 5.2 skyrių).

- Pažeidimas arba būklė, dėl kurių manoma, kad reikšmingai padidėja stipraus kraujavimo rizika, pavyzdžiui, tai gali apimti: esamą arba neseniai buvusį virškinimo trakto išopėjimą, esamus didelę kraujavimo riziką keliančius piktybinius navikus, neseniai patirtą galvos ar nugaros smegenų traumą, neseniai atliktą galvos, stuburo arba akių operaciją, neseniai patirtą intrakranijinį kraujavimą, diagnozuotą arba įtariamą stemplės venų varikozę, arterioveninę malformaciją, kraujagyslių aneurizmas arba didelius galvos ar nugaros smegenyse esančių kraujagyslių pokyčius.
- Kartu taikomas gydymas kokiais nors kitais antikoaguliantais, pavyzdžiui: nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinuxu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, rivaroksabanu, dabigatranu ir kt.), išskyrus konkrečiomis aplinkybėmis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu (žr. 4.2 skyrių), kai skiriamos NFH dozės, kurios būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumo palaikymui arba kai skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Kraujavimo rizika

Kaip ir vartojant kitų antikoagulantų, apiksabaną vartojančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra kraujavimo riziką galinčių didinti būklių. Jeigu pasireiškia stiprus kraujavimas, apiksabano vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Nors gydant apiksabanu, įprastai stebėti ekspozicijos nereikia, išskirtinėmis aplinkybėmis, kai apiksabano ekspozicijos žinojimas gali padėti priimti klinikinį sprendimą, pavyzdžiui, perdozavimo ir neatidėliotinos operacijos atvejais, gali būti naudingas kalibruotas kiekybinis anti-Xa faktoriaus mėginys (žr. 5.1 skyrių).

Yra vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinančią poveikį Xa faktoriui.

##### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kurie veikia hemostazę

Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos apiksabano negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoaguliantais (žr. 4.3 skyrių).

Apiksabano vartojimas kartu su trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais didina kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Reikia gydyti atsargiai, jeigu pacientas kartu yra gydomas selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant acetilsalicilo rūgštį (ASR).

Po operacijos kitų trombocitų agregacijos inhibitorių vartoti kartu su apiksabanu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas ir yra būklių, dėl kurių būtina skirti monoterapiją arba gydymą dviem trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant kartu gydyti apiksabanu, reikia atidžiai įvertinti laukiamos naudos ir galimos rizikos santykį.

Klinikinio tyrimo su pacientais, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, duomenimis, ASR vartojimas kartu padidino stipraus kraujavimo riziką vartojant apiksabaną nuo 1,8 % per metus iki 3,4 % per metus ir padidino kraujavimo riziką vartojant varfariną nuo 2,7 % per metus iki 4,6 % per metus. Šio klinikinio tyrimo duomenimis, nedaug pacientų (2,1 %) buvo taikytas gydymas dviem trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Klinikiniame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas ir kurie serga ŪKS, ir (arba) kuriems atliekama PVAI ir taikomas planinis 6 mėnesių trukmės gydymo laikotarpis P2Y12 inhibitoriumi (su ASR arba be jos) ir per burną vartojamu antikoaguliantu (apiksabanu arba VKA). Kartu vartojant ASR, stipraus kraujavimo pagal tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos (angl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH*) klasifikaciją arba kliniškai reikšmingo nestipraus (KRNS) kraujavimo rizika apiksabanu gydytiems pacientams padidėjo nuo 16,4 % per metus iki 33,1 % per metus (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinio tyrimo su didelės rizikos grupės pacientais, patyrusiais ūminį koronarinį sindromą nepasireiškiant prieširdžių virpėjimui, kurie kartu sirgo daugeliu širdies ir ne širdies ligų bei vartojo ASR arba vartojo ASR kartu su klopidoogreliu, duomenimis, buvo pranešta apie reikšmingą stipraus kraujavimo pagal *ISTH* rizikos padidėjimą vartojant apiksabaną (5,13 % per metus), palyginti su placebo (2,04 % per metus).

#### Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminio išeminio insulto gydymui

Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo apiksabaną vartojantiems pacientams ūminio išeminio insulto gydymui patirtis yra labai ribota (žr. 4.5 skyrių).

#### Pacientai, kuriems protezuoti širdies vožtuvai

Apiksabano saugumas ir veiksmingumas nebuvo tirtas pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai ir pasireiškia arba nepasireiškia prieširdžių virpėjimas. Todėl šiai grupei apiksabano skirti nerekomenduojama.

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (TPGA), įskaitant apiksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoaguliantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

#### Chirurginės operacijos ir invazinės procedūros

Apiksabano vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 48 valandoms iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia vidutinę ir didelę kraujavimo riziką. Tokios yra intervencijos, kurias atliekant, negalima paneigti kliniškai reikšmingo kraujavimo galimybės arba, kurias atliekant, kraujavimo rizika būtų nepriimtina.

Apiksabano vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 24 valandoms iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia mažą kraujavimo riziką. Tokios yra intervencijos, kurias atliekant, numatoma, kad bet koks pasireiškęs kraujavimas būtų minimalus, nekritinis dėl savo lokalizacijos arba lengvai sustabdomas.

Jeigu operacijos arba invazinės procedūros atidėti negalima, reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių, atsižvelgiant į padidėjusią kraujavimo riziką. Šią kraujavimo riziką reikia įvertinti, atsižvelgiant į intervencijos skubumą.

Apiksabano vartojimą po invazinės procedūros arba operacinės intervencijos reikia atnaujinti iš karto, kai tik leidžia klinikinės aplinkybės ir pasiekama reikiama hemostazė (apie kardioversiją žr. 4.2 skyriuje).

Pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo, gydymo apiksabanu nutraukti nereikia (žr. 4.2, 4.3 ir 4.5 skyrius).

### Laikinas vaistinio preparato vartojimo sustabdymas

Dėl aktyvaus kraujavimo, planuojamos operacijos arba invazinės procedūros nutraukus antikoagulantų, įskaitant apiksabaną, vartojimą, didėja trombozės rizika. Gydomo nutraukimo epizodų reikia vengti ir, jeigu dėl kokių nors priežasčių reikia laikinai nutraukti antikoaguliacinį gydymą apiksabanu, gydymas turi būti atnaujintas iš karto, kai tik bus įmanoma.

### Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Atliekant laidinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją, antitrombozinius vaistinius preparatus tromboembolinių komplikacijų profilaktikai vartojantiems pacientams kyla epidurinės ar spinalinės hematomos, dėl kurios gali pasireikšti ilgalaikis arba nuolatinis paralyžius, atsiradimo rizika. Šių reiškinių rizika gali būti didesnė po operacijos naudojant nuolatinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie veikia hemostazę. Nuolatinius epidurinius ar intratekalinius kateterius reikia pašalinti likus ne mažiau kaip 5 valandoms iki pirmosios apiksabano dozės. Ši rizika taip pat gali padidėti dėl traumos ar pakartotinių epidurinių ar spinalinių punkcijų. Reikia dažnai stebėti, ar pacientams neatsiranda neurologinio sutrikimo požymių ir simptomų (pvz., kojų nutirpimas ar silpnumas, žarnyno ar šlapimo pūslės funkcijos sutrikimas). Pastebėjus neurologinius sutrikimus, būtini neatidėliotina diagnostika ir gydymas. Prieš laidinę intervenciją gydytojas turi įvertinti laukiamos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems taikomas antikoaguliacinis gydymas, arba pacientams, kuriems bus taikomas antikoaguliacinis gydymas trombozių profilaktikai.

Klinikinės apiksabano vartojimo naudojant nuolatinius intratekalinius ar epidurinius kateterius patirties nėra. Jeigu yra tokia būtinybė, atsižvelgiant į bendrąsias vaistinio preparato FK savybes, po paskutiniosios apiksabano dozės pavartojimo iki kateterio ištraukimo turi praeiti ne mažiau kaip 20-30 valandų (t. y., 2 x pusinės eliminacijos periodas) ir, prieš ištraukiant kateterį, reikia praleisti mažiausiai vieną dozę. Kitą apiksabano dozę galima skirti, praėjus ne mažiau kaip 5 valandoms po kateterio ištraukimo. Kaip ir vartojant visus kitus naujuosius antikoaguliacinius vaistinius preparatus, patirtis taikant laidinę blokadą yra ribota, todėl atliekant tokią blokadą, apiksabaną rekomenduojama vartoti labai atsargiai.

### PE sergantys pacientai, kurių nestabili hemodinamika, arba pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija

Gydant plaučių embolija sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems gali būti taikoma trombolizė ar plaučių embolektomija, apiksabano nerekomenduojama skirti vietoje nefrakcionuoto heparino, nes Eliquis veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

### Pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu

Aktyviu vėžiu sergantiems pacientams gali būti didelė venų tromboembolijos ir kraujavimo rizika. Kai svarstoma dėl vėžiu sergančių pacientų GVT ar PE gydymo apiksabanu, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį (taip pat žr. 4.3 skyrių).

### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Riboti klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15–29 ml/min.), padidėja apiksabano koncentracija plazmoje, ir tai gali padidinti kraujavimo riziką. VTE profilaktikai po atliktos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos (VTEp), GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE (VTET) profilaktikai apiksabaną reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15–29 ml/min.) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15–29 ml/min.), ir



pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume yra  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai/l) ir jiems yra  $\geq 80$  metų arba jų kūno masė  $\leq 60$  kg, reikia skirti mažesniąją 2,5 mg apiksabano dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra  $< 15$  ml/min. ar kuriems atliekamos dializės, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties nėra, todėl jiems apiksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrių).

Be to, apiksabaną vartoti kartu su ASR senyviems pacientams reikia atsargiai, nes gali būti didesnė kraujavimo rizika.

#### Kūno masė

Mažesnė kūno masė ( $< 60$  kg) gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrių).

#### Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Apiksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga su koagulopatijos pasireiškimu ar kliniškai reikšminga kraujavimo rizika susijusia kepenų liga (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinį preparatą reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal Child Pugh) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems buvo nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT / AST koncentracija buvo  $> 2 \times$  VNR) arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo  $\geq 1,5 \times$  VNR, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Todėl šiems pacientams apiksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių). Prieš pradėdant vartoti apiksabaną, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

#### Sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra ir citochromo P450 3A4 (CYP3A4) izofermento, ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai

Apiksabano nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių, pavyzdžiui: azolų grupės priešgrybelinių preparatų (pvz.: ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą ir pozakonazolą) ir ŽIV proteazių inhibitorių (pvz., ritonavirą). Šių vaistinių preparatų vartojimas gali padidinti apiksabano ekspoziciją 2 kartus (žr. 4.5 skyrių) arba dar daugiau, jeigu kartu yra papildomų apiksabano ekspoziciją didinančių veiksnių (pvz., sunkus inkstų funkcijos sutrikimas).

#### Sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp induktoriai

Apiksabaną vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A4 izofermento ir P-gp induktoriais (pvz.: rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ar jonažolės preparatais), gali maždaug 50 % sumažėti apiksabano ekspozicija. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė prieširdžių virpėjimas, duomenimis, apiksabaną vartojant kartu su stipraus poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp induktoriais, palyginti su vieno apiksabano vartojimu, buvo stebėtas veiksmingumo sumažėjimas ir kraujavimo rizikos padidėjimas.

Pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprių CYP3A4 ir P-gp induktorių, taikomos šios rekomendacijos (žr. 4.5 skyrių):

- VTE profilaktikai pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija, insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai apiksaboną reikia vartoti atsargiai;
- GVT gydymui ir PE gydymui apiksabano vartoti negalima, nes gali būti mažesnis veiksmingumas.

#### Šlaunikaulio lūžio operacija

Apiksabano veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems atliekama šlaunikaulio lūžio operacija, klinikinių tyrimų metu netirtas. Todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

#### Laboratorinių tyrimų rodikliai

Kaip ir tikėtasi, dėl apiksabano veikimo mechanizmo yra įtakojami krešėjimo tyrimų [pvz., protrombino laiko (PL), tarptautinio normalizuotojo santykio [INR] ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL)] rezultatai. Pastebėta, kad vartojant terapinę vaistinio preparato dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

Eliquis sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### CYP3A4 izofermento ir P-gp inhibitoriai

Apiksabano skiriant kartu su stipraus poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu (400 mg vieną kartą per parą), apiksabano vidutinis  $AUC$  padidėjo 2 kartus, o vidutinė  $C_{max}$  – 1,6 karto.

Apiksabano nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių, pavyzdžiui: azolų grupės priešgrybelinių preparatų (pvz.: ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą ir pozakonazolą) ir ŽIV proteazių inhibitorių (pvz., ritonaviro) (žr. 4.4 skyrių).

Numatoma, kad veikliosios medžiagos, kurios nelaikomos stipraus poveikio ir CYP3A4, ir P-gp inhibitoriais (pvz.: amjodaronas, klaritromicinas, diltiazemas, flukonazolas, naproksenas, chinidinas, verapamilis), apiksabano koncentraciją plazmoje didins mažesniu mastu. Kartu su medžiagomis, kurios nėra stiprūs ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitoriai, vartojamo apiksabano dozės koreguoti nereikia. Pavyzdžiui, diltiazemo (360 mg kartą per parą), kuris laikomas vidutinio stiprumo CYP3A4 izofermento ir silpnu P-gp inhibitoriumi, vartojimas apiksabano vidutinį  $AUC$  padidino 1,4 karto, o  $C_{max}$  – 1,3 karto. Naprokseno (vienkartinė 500 mg dozė), kuris yra P-gp inhibitorius, bet neslopina CYP3A4 izofermento, vartojimas apiksabano vidutinius  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidino atitinkamai 1,5 karto ir 1,6 karto. Klaritromicino (500 mg dozė du kartus per parą), kuris yra P-gp inhibitorius ir stiprus CYP3A4 izofermento inhibitorius, vartojimas apiksabano vidutinius  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidino atitinkamai 1,6 karto ir 1,3 karto.

### CYP3A4 izofermento ir P-gp induktoriai

Apiksabano skiriant kartu su stipraus poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp induktoriumi rifampicinu, apiksabano vidutiniai  $AUC$  ir  $C_{max}$  sumažėjo atitinkamai maždaug 54 % ir 42 %.

Apiksabano vartojant kartu su kitais stipraus poveikio CYP3A4 izofermento ir P-gp induktoriais (pvz.: fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ar jonažolės preparatais), apiksabano koncentracija plazmoje taip pat gali sumažėti. Kartu su šiais vaistiniais preparatais vartojamo apiksabano dozės koreguoti nereikia, tačiau apiksabaną reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie kartu vartoja stiprius CYP3A4 izofermento ir P-gp induktorius, ir apiksabano skiriama VTE profilaktikai po planinių klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijų, insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai.

Apiksabano nerekomenduojama skirti GVT ir PE gydymui pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprius CYP3A4 ir P-gp induktorius, nes gali būti mažesnis veiksmingumas (žr. 4.4 skyrių).

### Antikoagulantai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, SSRI (SNRI) ir NVNU

Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos apiksabano negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoaguliantais, išskyrus konkrečias aplinkybes, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu; kai skiriamos NFH dozės, būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikyti; arba skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu (žr. 4.3 skyrių).

Po enoksaparino (vienkartinė 40 mg dozė) pavartojimo kartu su apiksabanu (5 mg vienkartinė dozė), buvo stebėtas adityvus poveikis anti-Xa faktoriaus aktyvumui.

Apiksabano skiriant kartu su viena kartą per parą vartojama 325 mg ASR doze, farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nenustatyta.

I fazės tyrimų metu apiksabano skiriant kartu su klopidogreliu (75 mg vieną kartą per parą), kartu su viena kartą per parą vartojamu 75 mg klopidogrelis ir 162 mg ASR deriniu arba su prasugreliu (iš pradžių 60 mg, o vėliau – 10 mg vieną kartą per parą), nenustatyta reikšmingo kraujavimo laiko pailgėjimo arba papildomo trombocitų agregacijos slopinimo, palyginti su trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojimu be apiksabano. Krešėjimo tyrimų (PL, INR ir aDTL) rodmenų padidėjimas atitiko vieno apiksabano poveikį.

P-gp inhibitoriaus naprokseno (500 mg) vartojimas apiksabano vidutinius  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidino atitinkamai 1,5 karto ir 1,6 karto. Atitinkamai padidėjo su apiksabano poveikiu susijusių krešėjimo tyrimų rezultatai. Naprokseno poveikio arachidono rūgšties sukeltai trombocitų agregacijai pokyčių nepastebėta, taip pat nepastebėta kliniškai reikšmingai pailgėjusio kraujavimo laiko atveju, kai apiksabano buvo skiriama kartu su naproksenu.

Nepaisant šių duomenų, kartu su apiksabanu vartojant trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų, kai kuriems asmenims gali pasireikšti ryškesnis farmakodinaminis poveikis. Apiksabaną reikia atsargiai vartoti kartu su SSRI (SNRI), NVNU, ASR ir (arba) P2Y12 inhibitoriais, kadangi šie vaistiniai preparatai paprastai didina kraujavimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Trūksta patirties skiriant kartu su kitais trombocitų agregacijos inhibitoriais (pvz., GPIIb / IIIa receptorių antagonistais, dipiridamoliu, dekstranu arba sulfpirazonu) arba trombolizininiais vaistais. Kadangi tokie vaistiniai preparatai didina kraujavimo riziką, šių preparatų vartoti kartu su apiksabanu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Apiksabano skiriant kartu su atenololiu arba famotidinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. 10 mg apiksabano dozė skiriant kartu su 100 mg atenololio, apiksabano farmakokinetika kliniškai reikšmingai nepakito. Šių abiejų vaistinių preparatų vartojant kartu, apiksabano vidutiniai  $AUC$  ir  $C_{max}$  buvo atitinkamai 15 % ir 18 % mažesni nei skiriant vieną

apiksabaną. 10 mg apiksabano dozę skiriant kartu su 40 mg famotidino, apiksabano  $AUC$  ir  $C_{max}$  nepakito.

#### Apiksabano poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad apiksabanas neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ar CYP3A4 izofermentų aktyvumo ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ir silpnai slopina CYP2C19 izofermento aktyvumą ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ), kai vaisto koncentracija yra reikšmingai didesnė nei pacientų organizmuose susidaranti didžiausia koncentracija plazmoje. Apiksabanas neindukavo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 izofermentų, kai jo koncentracija buvo iki  $20 \mu M$ . Todėl nesitikima, kad apiksabanas keistų kartu vartojamų ir minėtų izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolizmo klirenšą. Apiksabanas reikšmingai neslopina P-gp.

Su sveikais savanoriais atliktų tyrimų duomenimis, kaip nurodyta toliau, apiksabanas reikšmingai neįtakojo digoksino, naprokseno ar atenololio farmakokinetikos rodiklių.

#### *Digoksinas*

Kartu skiriant apiksabaną (20 mg vieną kartą per parą) ir P-gp substratą digoksiną (0,25 mg vieną kartą per parą), digoksino  $AUC$  ar  $C_{max}$  nepakito. Taigi, apiksabanas neslopina P-gp veikiamų substratų pernašos.

#### *Naproksenas*

Vienkartinę apiksabano dozę (10 mg) skiriant kartu su dažnai vartojamu NVNU naproksenu (500 mg), naprokseno  $AUC$  ir  $C_{max}$  niekaip nepakito.

#### *Atenololis*

Vienkartinę apiksabano dozę (10 mg) skiriant kartu su dažnai vartojamu beta adrenoreptorių blokatoriumi atenololiu (100 mg), atenololio farmakokinetikos rodikliai nepakito.

#### Aktyvintoji anglis

Aktyvintosios anglies vartojimas mažina apiksabano ekspoziciją (žr. 4.9 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie apiksabano vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Kaip atsargumo priemonę nėštumo metu geriau apiksabano nevartoti.

#### Žindymas

Nežinoma, ar apiksabano ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad apiksabano išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo apiksabanu.

#### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas apiksabanas, poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Eliquis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Apiksabano saugumas buvo tiriamas septyniuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 21 000 pacientų: daugiau kaip 5 000 pacientų dalyvavo VTEp tyrimuose, daugiau kaip 11 000 pacientų dalyvavo VNPV tyrimuose ir daugiau kaip 4 000 pacientų dalyvavo VTE (VTEt) gydymo tyrimuose, kurių metu bendra vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo atitinkamai 20 dienų, 1,7 metų ir 221 diena (žr. 5.1 skyrių).

Dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimas, sumušimas, kraujavimas iš nosies ir hematoma (žr. 2 lentelę, kurioje aprašytas nepageidaujamų reakcijų pobūdis ir dažnis pagal indikacijas).

VTEp tyrimų duomenimis, iš viso 11 % pacientų, kurie vartojo 2,5 mg apiksabano dozę du kartus per parą, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Bendrasis nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kraujavimu vartojant apiksabaną, dažnis buvo 10 % apiksabano palyginti su enoksiparinu tyrimų metu.

Atliekant VNPV tyrimus, bendrasis nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kraujavimu vartojant apiksabaną, dažnis buvo 24,3 % apiksabano palyginti su varfarinu tyrimo metu ir 9,6 % apiksabano palyginti su acetilsalicilo rūgštimi tyrimo metu. Apiksabano palyginti su varfarinu tyrimo duomenimis, stipraus kraujavimo iš virškinimo trakto (VT) (įskaitant kraujavimą iš viršutinės VT dalies, iš apatinės VT dalies ir iš tiesiosios žarnos) pagal ISTH dažnis vartojant apiksabaną buvo 0,76 % per metus. Stipraus kraujavimo į akį pagal ISTH dažnis vartojant apiksabaną buvo 0,18 % per metus.

Atliekant VTEt tyrimus, bendrasis nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kraujavimu vartojant apiksabaną, dažnis buvo: 15,6 % apiksabano palyginti su enoksiparinu / varfarinu tyrimo metu ir 13,3 % apiksabano palyginti su placebo tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), atitinkamai skiriant VTEp, VNPV ir VTEt indikacijoms.

**2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje**

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>VTE reiškinų profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija(VTEp)</b>	<b>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių (VNPV)</b>	<b>GVT bei PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>			
Anemija	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
Padidėjęs jautrumas, alerginė edema ir anafilaksija	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Niežulys	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas*
Angioedema	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
Kraujavimas į galvos smegenis <sup>†</sup>	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Retas
<i>Akių sutrikimai</i>			
Kraujavimas į akį (įskaitant junginės kraujosruvą)	Retas	Dažnas	Nedažnas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
Kraujavimas, hematoma	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Hipotenzija (įskaitant hipotenziją procedūros metu)	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas į pilvo ertmę	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
Kraujavimas iš nosies	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Atkosėjimas krauju	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš kvėpavimo takų	Dažnis nežinomas	Retas	Retas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
Pykinimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš hemorojinių mazgų	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš burnos	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnas
Kraujingos išmatos	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujavimas iš dantėnų	Retas	Dažnas	Dažnas
Retroperitoninis kraujavimas	Dažnis nežinomas	Retas	Dažnis nežinomas

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>VTE reiškiniių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija(VTEp)</b>	<b>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių (VNPV)</b>	<b>GVT bei PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika</b>
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>			
Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, aspartataminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje, bilirubino koncentracijos padidėjimas kraujyje	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Gama gliutamiltransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Alaninaminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
Odos išbėrimas	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnas
Alopecija	Retas	Nedažnas	Nedažnas
Daugiaformė raudonė (eritema)	Dažnis nežinomas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Odos vaskulitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			
Kraujavimas į raumenis	Retas	Retas	Nedažnas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			
Hematurija	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
Nenormalus kraujavimas iš makšties, kraujavimas iš urogenitalinės sistemos	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Kraujavimas iš vartojimo vietos	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas
<i>Tyrimai</i>			
Teigiamas slapto kraujavimo mėginys	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>			
Sumušimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas po procedūros (įskaitant hematoma po procedūros, kraujavimą iš žaizdos, kraujagyslės pradūrimo vietos hematoma ir kraujavimą iš kateterio įdūrimo vietos), sekrecija iš žaizdos, kraujavimas iš pjūvio vietos (įskaitant hematoma pjūvio vietoje), kraujavimas per operaciją	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš sužalojimų	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas

\* CV185057 atveju (ilgalaiškė venų tromboembolinių reiškiniių profilaktika) viso kūno niežulys nepasireiškė

† Terminas „Kraujavimas į galvos smegenis“ apima visus kraujavimo į kaukolės ertmę ir stuburo kanalą atvejus (t. y. hemoraginį insultą arba kraujavimą į kiautą (lot. *Putamen*), smegenėles, skilvelių viduje arba subdurinį kraujavimą)

Apiksabano vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar akivaizdaus kraujavimo iš bet kurio audinio arba organo bei dėl to pasireiškiančios pohemoraginės anemijos pasireiškimo rizika. Sutrikimo požymiai, simptomai ir sunkumas gali būti skirtingi, priklausomai nuo kraujavimo vietos, masto ir intensyvumo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavus apiksabano, gali padidėti kraujavimo rizika. Atsiradus kraujavimo sukeltų komplikacijų, būtina nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir nustatyti kraujavimo šaltinį. Svarstyti tinkamas gydymas, pvz., chirurginė hemostazė, šviežios šaldytos kraujo plazmos transfuzija arba Xa faktoriaus inhibitorių poveikį neutralizuojančio vaistinio preparato skyrimas.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sveikiems tiriamiesiems asmenims skyrus iki 50 mg geriamojo apiksabano paros dozę 3-7 dienas (po 25 mg du kartus per parą 7 dienas arba 50 mg vieną kartą per parą 3 dienas), kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė.

Remiantis sveikų tiriamųjų duomenimis, išgėrus aktyvintosios anglies praėjus 2 ir 6 valandoms po 20 mg apiksabano dozės nurijimo, vidutinis apiksabano *AUC* sumažėjo atitinkamai 50 % ir 27 %, o poveikio *C<sub>max</sub>* nebuvo. Vidutinis apiksabano pusinės eliminacijos periodas sutrumpėjo nuo 13,4 valandų, vartojant vieną apiksabaną, iki atitinkamai 5,3 valandų ir 4,9 valandų, pavartojus aktyvintosios anglies praėjus 2 ir 6 valandoms po apiksabano pavartojimo. Taigi aktyvintosios anglies vartojimas gali būti naudingas, gydant apiksabano perdozavimą arba atsitiktinį nurijimą.

Tais atvejais, kai reikia neutralizuoti antikoaguliacinį poveikį dėl gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo, galima skirti Xa faktoriaus inhibitorių poveikį neutralizuojantį vaistinį preparatą (žr. 4.4 skyrių). Galima spręsti ir dėl protrombino komplekso koncentrato (PKK) arba rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo. Apiksabano farmakodinaminio poveikio panaikinimas, kurį rodo trombino susidarymo tyrimo rezultatų pokyčiai, buvo akivaizdus infuzijos pabaigoje ir pradinės vertės buvo pasiektos per 4 valandas nuo 30 minučių trukmės 4 faktoriaus PKK infuzijos pradžios sveikiems tiriamiesiems. Vis dėlto nėra 4 faktoriaus PKK preparatų naudojimo klinikinėje praktikoje patirties, juos skiriant kraujavimui, kuris pasireiškė apiksabaną vartojantiems pacientams, stabdyti. Rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo apiksabano vartojantiems pacientams patirties iki šiol nėra. Atsižvelgiant į kraujavimo mažėjimą, reikėtų apsvarstyti kartotinės rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės skyrimą ir dozės koregavimą.

Priklausomai nuo prieinamumo, reikia numatyti galimybę pasikonsultuoti su krešėjimo sutrikimų ekspertu, jei atsiranda stiprus kraujavimas.

Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), per burną skiriant vienkartinę 5 mg apiksabano dozę, apiksabano *AUC* dėl hemodializės sumažėjo 14 %. Todėl hemodializė nėra veiksminga priemonė perdozavus apiksabano.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius,



ATC kodas – B01AF02.

### Veikimo mechanizmas

Apiksabanas yra stiprus, per burną vartojamas, grįžtamojo poveikio, tiesioginis ir labai selektyvus veikliosios Xa faktoriaus srities inhibitorius. Jo antitromboziniam poveikiui pasireikšti nereikia antitrombino III. Apiksabanas slopina ir laisvąjį, ir krešulio sudėtyje esantį Xa faktorių bei protrombinazės aktyvumą. Apiksabanas tiesiogiai neveikia trombocitų agregacijos, tačiau netiesiogiai slopina trombino sužadintą trombocitų agregaciją. Slopindamas Xa faktorių apiksabanas apsaugo nuo trombino susidarymo ir trombo formavimosi. Iiklinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad apiksabanas gyvūnų modeliuose pasižymi antitromboziniu poveikiu ir apsaugo nuo arterijų bei venų trombozės, jo skiriant tokiomis dozėmis, kurios nekeičia hemostazės.

### Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis apiksabano poveikis atitinka jo veikimo mechanizmą (Xa faktoriaus slopinimą). Dėl Xa faktoriaus slopinimo, apiksabanas ilgina krešėjimo tyrimų rezultatų rodmenis, pavyzdžiui, protrombino laiką (PL), TNS ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiką (aDTL). Vartojant terapinę vaisto dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams. Vertinant farmakodinaminį apiksabano poveikį, šių tyrimų atlikinėti nerekomenduojama. Trombino susidarymo tyrime apiksabanas sumažino endogeninio trombino potencialą, trombino susidarymo žmogaus plazmoje rodiklį.

Apiksabano slopinamasis poveikis Xa faktoriaus aktyvumui taip pat nustatytas įrodžius Xa faktoriaus fermento aktyvumo sumažėjimą, naudojant daugelį prekyboje esančių Xa faktoriaus slopinimo tyrimo rinkinių, tačiau naudojant šiuos rinkinius gaunami rezultatai tarpusavyje skiriasi. Klinikinių tyrimų metu surinkti duomenys gauti tik atliekant *Rotachrom*<sup>®</sup> heparino chromogeninį tyrimą. Xa faktoriaus slopinimas beveik tiesiniu linijiniu būdu priklauso nuo apiksabano koncentracijos plazmoje, ir šis poveikis būna stipriausias susidarius didžiausiai apiksabano koncentracijai plazmoje. Priklausomybė tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir Xa faktoriaus slopinimo yra apytikriai linijinė, skiriant įvairias apiksabano dozes.

3 lentelėje pateikiama kiekvienos indikacijos numanoma nusistovėjusios pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas. Pacientų, vartojusių apiksabaną VTE profilaktikai po klubo ar kelio sąnario pakeitimo operacijos, rezultatai rodo mažesnę nei 1,6 karto svyravimą esant didžiausiai ir mažiausiai vaistinio preparato koncentracijoms. Pacientų, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV), vartojusių apiksabaną insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, rezultatai rodo mažesnę nei 1,7 karto svyravimą esant didžiausiai ir mažiausiai vaistinio preparato koncentracijai. Pacientų, vartojusių apiksabaną GVT bei PE gydyti, ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai rezultatai rodo mažesnę nei 2,2 karto svyravimą esant didžiausiai ir mažiausiai vaistinio preparato koncentracijai.

**3 lentelė. Numanoma apiksabano nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas**

	<b>Apiks. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apiks. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apiks. Xa faktoriaus slopinimo aktyvumo maks. (TV/ml)</b>	<b>Apiks. Xa faktoriaus slopinimo aktyvumo min. (TV/ml)</b>
Mediana [5-oji, 95-oji procentilės]				
<i>VTE profilaktika: planinė klubo ar kelio sąnario pakeitimo operacija</i>				
2,5 mg du kartus per parą	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: VNPV</i>				
2,5 mg du kartus per parą*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg du kartus per parą	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika</i>				
2.5 mg du kartus per parą	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg du kartus per parą	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg du kartus per parą	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

\*Populiacija su koreguota doze pagal ARISTOTLE tyrimo 2 iš 3 dozės mažinimo kriterijus.

Nors gydant apiksabanu, jo ekspozicijos įprastai stebėti nereikia, gali būti naudinga atlikti poveikio Xa faktoriui kalibruotą, kiekybinį tyrimą išskirtinėmis aplinkybėmis, kai apiksabano ekspozicijos nustatymas gali padėti priimti klinikinius sprendimus, pavyzdžiui: perdozavimo ar neatidėliotųjų operacijų atvejais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*VTE profilaktika (VTEp): planinė klubo arba kelio pakeitimo operacija*

Apiksabano klinikinių tyrimų programa buvo sukurta, siekiant nustatyti apiksabano veiksmingumą ir saugumą jo skiriant VTE profilaktikai plačiai suaugusių pacientų, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija, populiacijai. Į du pagrindinius, dvigubai aklų būdu daugelyje šalių atliktus tyrimus atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 8 464 pacientai; tyrimų metu buvo palygintas per burną vartojamo apiksabano po 2,5 mg du kartus per parą (4 236 pacientai) ir enoksaparino 40 mg kartą per parą (4 228 pacientai) poveikis. Tarp tiriamųjų asmenų buvo įtraukti 1 262 pacientai, kurie buvo 75 metų amžiaus ir vyresni (iš jų 618 buvo apiksabano vartojusiųjų grupėje), 1 004 pacientai, kurių kūno masė buvo nedidelė ( $\leq 60$  kg; iš jų 499 buvo apiksabano vartojusiųjų grupėje), 1 495 pacientai, kurių KMI buvo  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> (iš jų 743 buvo apiksabano vartojusiųjų grupėje), ir 415 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (iš jų 203 buvo apiksabano vartojusiųjų grupėje).

ADVANCE-3 tyrime dalyvavo 5 407 pacientai, kuriems buvo atliekama planinė klubo sąnario pakeitimo operacija, o ADVANCE-2 tyrime dalyvavo 3 057 pacientai, kuriems buvo atliekama planinė kelio sąnario pakeitimo operacija. Tiriamiesiems asmenims buvo skiriama arba per burną vartojamo apiksabano po 2,5 mg du kartus per parą (toliau lentelėse – *po bid*) arba po oda skiriamo enoksaparino 40 mg kartą per parą (toliau lentelėse – *sc od*). Pirmoji apiksabano dozė buvo skiriama praėjus 12-24 valandoms po operacijos, o enoksaparino buvo pradėdama skirti 9-15 valandų prieš operaciją. Tiek apiksabano, tiek enoksaparino buvo skiriama 32-38 dienas ADVANCE-3 tyrimo metu arba 10-14 dienų ADVANCE-2 tyrimo metu.

Remiantis *ADVANCE-3* ir *ADVANCE-2* tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų asmenų (8 464 pacientų) medicininės anamnezės duomenimis, 46 % pacientų buvo hipertenzija, 10 % – hiperlipidemija, 9 % – diabetas, o 8 % – vainikinių arterijų liga.

Nustatyta, kad apiksabanas statistiškai reikšmingai labiau sumažino pirminės vertinamosios baigties rodiklius (sudėtinį visų VTE atvejų ir mirties, ištikusios dėl bet kurios priežasties, dažnį) bei didžiųjų VTE atvejų vertinamosios baigties rodiklius (sudėtinį proksimalinės giliųjų venų trombozės, mirties, nesukėlusios plaučių embolijos, ir su VTE susijusių mirčių dažnį), palyginti su enoksaparino poveikiu tiek pacientams, kuriems atlikta planinė klubo sąnario pakeitimo operacija, tiek tiems, kuriems atlikta planinė kelio sąnario pakeitimo operacija (žr. 4 lentelę).

**4 lentelė. Pagrindinių III fazės tyrimų metu gauti veiksmingumo rezultatai**

Tyrimas	ADVANCE-3 (klubo sąnario pakeitimo operacija)			ADVANCE-2 (kelio sąnario pakeitimo operacija)		
	Apiksabanas	Enoksaparinas	p reikšmė	Apiksabanas	Enoksaparinas	p reikšmė
Tiriamasis preparatas	2,5 mg <i>po</i>	40 mg <i>sc</i>		2,5 mg <i>po</i>	40 mg <i>sc</i>	
Dozė	du kartus	vieną kartą		du kartus	vieną kartą	
Gydymo trukmė	per parą	per parą		per parą	per parą	
	35 ± 3 d.	35 ± 3 d.		12 ± 2 d.	12 ± 2 d.	
Iš viso VTE ir mirties, ištikusios dėl bet kurios priežasties, atvejų						
Atvejų skaičius/ tiriamųjų asmenų skaičius	27/1 949	74/1 917	< 0,00 01	147/976	243/997	<0,000 1
Atvejų dažnis	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Santykinė rizika 95 % PI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Didžiųjų VTE atvejų						
Atvejų skaičius/ tiriamųjų asmenų skaičius	10/2 199	25/2 195	0,0107	13/1 195	26/1 199	0,0373
Atvejų dažnis	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Santykinė rizika 95 % PI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

2,5 mg apiksabano dozė arba enoksaparino 40 mg dozė vartojusiems pacientams nustatyti saugumo vertinamųjų baigčių, stipraus kraujavimo, sudėtinio stipraus ir KRNS kraujavimo bei visų kraujavimų dažnio rodikliai buvo panašūs (žr. 5 lentelę). Visi kraujavimo kriterijai apėmė ir operacijos srities kraujavimą.

**5 lentelė. Pagrindinių III fazės tyrimų metu gauti kraujavimo dažnio rezultatai\***

	ADVANCE-3 tyrimas		ADVANCE-2 tyrimas	
	Apiksabanas 2,5 mg <i>po</i> du kartus per parą 35 ± 3 d.	Enoksaparinas 40 mg <i>sc</i> vieną kartą per parą 35 ± 3 d.	Apiksabanas 2,5 mg <i>po</i> du kartus per parą 12 ± 2 d.	Enoksaparinas 40 mg <i>sc</i> vieną kartą per parą 12 ± 2 d.
Visi tiriamieji	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
<b>Gydymo laikotarpis<sup>1</sup></b>				
Stiprus kraujavimas	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Mirtinas	0	0	0	0
Stiprus + KRNS	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Visi kraujavimai	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Gydymo laikotarpis po operacijos<sup>2</sup></b>				
Stiprus kraujavimas	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Mirtinas	0	0	0	0
Stiprus + KRNS	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Visi kraujavimai	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Visi kraujavimo kriterijai apėmė ir operacijos srities kraujavimą.

<sup>1</sup> Įskaitant atvejus, pasireiškusius po pirmosios enoksapariną dozės pavartojimo (prieš operaciją).

<sup>2</sup> Įskaitant atvejus, pasireiškusius po pirmosios apiksabano dozės pavartojimo (po operacijos).

II fazės ir III fazės tyrimų duomenimis, bendrasis nepageidaujimų kraujavimo, anemijos ir transaminazių aktyvumo pokyčių (pvz., padidėjusios ALT koncentracijos) pasireiškimo dažnis skaitine verte buvo mažesnis apiksabano vartojusiems pacientams, kuriems buvo atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija, palyginti su enoksapariną vartojusiųjų grupe.

Kai tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo atliekama kelio sąnario pakeitimo operacija, numatytu tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu apiksabano grupėje buvo diagnozuoti 4 plaučių embolijos atvejai, kai tuo tarpu enoksapariną vartojusiųjų grupėje šio reiškinio atvejų nebuvo. Šio didesnio plaučių embolijos atvejų skaičiaus paaiškinti negalima.

*Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV)*

Klinikinės programos (ARISTOTLE: apiksabanas, palyginti su varfarinu; AVERROES: apiksabanas, palyginti su ASR) metu į grupes atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti iš viso 23 799 pacientai, įskaitant 11 927, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti apiksabaną. Programa buvo suplanuota taip, kad parodytų apiksabano, vartojamo insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau papildomų rizikos veiksnių, pavyzdžiui:

- anksčiau patirtas insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP);
- amžius  $\geq 75$  metų;
- hipertenzija;
- cukrinis diabetas;
- simptomus sukeliantis širdies nepakankamumas ( $\geq$  II klasės pagal NYHA).

*ARISTOTLE tyrimas*

ARISTOTLE tyrimo metu iš viso 18 201 pacientui atsitiktiniu būdu buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas 5 mg apiksabano doze du kartus per parą (arba 2,5 mg doze du kartus per parą atrinktiems pacientams [4,7 %], žr. 4.2 skyrių) arba varfarinu (tikslinė INR kitimo sritis 2,0-3,0), pacientai vartojo tiriamąją veikliąją medžiagą vidutiniškai 20 mėnesių. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 69,1 metai, vidutinis CHADS<sub>2</sub> balas buvo 2,1 ir 18,9 % pacientų anksčiau buvo patyrę insultą arba PSIP.

Tyrimo duomenimis, vartojant apiksabaną, buvo pasiektas statistiškai reikšmingas svarbiausios vertinamosios baigties apsaugos nuo insulto (hemoraginio arba išeminio) ir sisteminės embolijos pranašumas (žr. 6 lentelę), palyginti su varfarinu.

**6 lentelė. Veiksmingumo vertinamosios baigtys pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, ARISTOTLE tyrimo metu**

	Apiksabanas N=9 120 n (% per metus)	Varfarinas N=9 081 n (% per metus)	Santykinė rizika (95% PI)	p-reikšmė
Insultas arba sisteminė embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Insultas				
Išeminis arba neapibūdintas	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemoraginis	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Sisteminė embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti varfariną, dalies, kai buvo pasiektos protrombino laiko terapinės ribos (ang. *time in therapeutic range* (TTR)) (INR 2-3) procentinė mediana buvo 66 %.

Nustatyta, kad apiksabanas sumažino insulto ir sisteminės embolijos atvejų skaičių, palyginti su varfarinu, esant bet kuriam nukrypimui nuo centrinio TTR. Didžiausios kvartilės nuo centrinio TTR santykinė rizika vartojant apiksabaną, palyginti su varfarinu, buvo 0,73 (95 % PI, 0,38, 1,40).

Buvo įvertintos pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys – stiprus kraujavimas ir mirtis, ištikusi dėl bet kurių priežasčių, pagal iš anksto nustatytą hierarchinę bandymų strategiją I tipo paklaidoms kontroliuoti tyrimų metu. Buvo pasiektas taip pat ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių – stipraus kraujavimo ir mirties, ištikusios dėl bet kurių priežasčių, statistiškai reikšmingas pranašumas (žr. 7 lentelę). Gerėjant INR stebėjimui, pastebėti apiksabano pranašumai, palyginti su varfarinu, mirties, ištikusios dėl bet kurių priežasčių, atžvilgiu buvo mažesni.

**7 lentelė. Antrinės vertinamosios baigtys pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, ARISTOTLE tyrimo metu**

	Apiksabanas N = 9 088 n (% per metus)	Varfarinas N = 9 052 n (% per metus)	Santykinė rizika (95% PI)	p-reikšmė
Kraujavimo baigtys				
Stiprus*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Mirtinas	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijinis	52 (0,33)	122 (0,80)		
Stiprus + KRNS	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Visi	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Kitos vertinamosios baigtys				
Mirtis, ištikusi dėl bet kurių priežasčių	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Miokardo infarktas	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

\* Stiprus kraujavimas apibūdinamas pagal tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos (angl., *International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]*) kriterijus.

Bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis ARISTOTLE tyrimo metu vartojant apiksabaną buvo 1,8 %, o vartojant varfariną – 2,6 %.

Veiksmingumo rezultatai iš anksto apibūdintuose pogrupiuose, įskaitant pagal *CHADS<sub>2</sub>* balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko pirminius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tikroje tyrimo metu.

Stipraus kraujavimo iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš viršutinės VT dalies, kraujavimą iš apatinės VT dalies ir kraujavimą iš tiesiosios žarnos) pagal *ISTH* dažnis buvo 0,76 % per metus vartojant apiksabaną ir 0,86 % per metus vartojant varfariną.

Stipraus kraujavimo rezultatai iš anksto apibūdintuose pogrupiuose, įskaitant pagal *CHADS<sub>2</sub>* balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje, tikroje tyrimo metu.

#### *AVERROES* tyrimas

*AVERROES* tyrimo metu tyrėjams nusprendus, kad iš viso 5 598 pacientai netinkami gydyti VKA, jiems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 5 mg apiksabano doze du kartus per parą (arba 2,5 mg doze du kartus per parą atrinktiems pacientams [6,4 %], žr. 4.2 skyrių) arba ASR. Buvo skiriama vartoti vienkartinę ASR paros dozė tyrėjo nuožiūra: 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) arba 324 mg (6,6 %). Pacientai vartojo tiriamąją veikliąją medžiagą vidutiniškai 14 mėnesių. Vidutinis amžius buvo 69,9 metai, vidutinis *CHADS<sub>2</sub>* balas – 2,0 ir 13,6 % pacientų anksčiau buvo patyrę insultą arba PSIP.

Dažnos priežastys, dėl kurių netiko gydymas VKA, *AVERROES* tyrimo metu buvo negalėjimas / maža galimybė nustatyti *INR* reikiama laiko intervalais (42,6 %), pacientas atsisakė gydymo VKA (37,4 %), *CHADS<sub>2</sub>* balas = 1 ir gydytojas nerekomendavo gydymo VKA (21,3 %), pacientas gali nedrausmingai laikytis VKA vaistinio preparato vartojimo nurodymų (15,0 %) ir bus sunku / tikėtina, kad bus sunku susisiekti su pacientu, prireikus neatidėliojant keisti dozę (11,7 %).

*AVERROES* tyrimas buvo nutrauktas anksčiau nei numatyta, remiantis nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto rekomendacija, gavus aiškius insulto ir sisteminės embolijos sumažėjimo įrodymus ir priimtinius saugumo duomenis.

Bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis *AVERROES* tyrimo metu vartojant apiksabaną buvo 1,5 %, o vartojant ASR – 1,3 %.

Šio tyrimo duomenimis, vartojant apiksabaną, buvo pasiektas statistiškai reikšmingas svarbiausiosios vertinamosios baigties apsaugos nuo insulto (hemoraginio, išeminio ar neapibūdinto) ar sisteminės embolijos pranašumas (žr. 8 lentelę), palyginti su ASR.

**8 lentelė. Svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigtys pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, AVERROES tyrimo metu**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 807 n (% per metus)	<b>ASR</b> N = 2 791 n (% per metus)	<b>Santykinė rizika</b> (95% PI)	<b>p-reikšmė</b>
Insultas ar sisteminė embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Insultas				
Išeminis ar neapibūdintas	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemoraginis	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Sisteminė embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Insultas, sisteminė embolija, MI arba mirtis, kurios priežastis – kraujagyslių sutrikimai *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Miokardo infarktas	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Mirtis, kurios priežastis – kraujagyslių sutrikimai	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Mirtis, ištikusi dėl bet kurių priežasčių †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

\* Įvertinant pagal nuosekliąją bandymų strategiją, skirtą I tipo paklaidoms kontroliuoti tyrimų metu.

† Antrinė vertinamoji baigtis.

Statistiškai reikšmingų stipraus kraujavimo dažnio skirtumų vartojant apiksabaną ar ASR nebuvo (žr. 9 lentelę).

**9 lentelė. Kraujavimo reiškiniai pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, AVERROES tyrimo metu**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 798 n(% per metus)	<b>ASR</b> N = 2 780 n (% per metus)	<b>Santykinė rizika</b> (95% PI)	<b>p-reikšmė</b>
Stiprus*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Mirtinas, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranijinis, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Stiprus + KRNS†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Visi	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

\* Stiprus kraujavimas apibūdinamas pagal tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos (angl., *International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]*) kriterijus.

† Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis.

*Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir serga ŪKS, ir (arba) kuriems atliekama PVAI*

Atvirajame atsitiktinių imčių, kontroliuojamame, 2 x 2 veiksmų modelio tyrime AUGUSTUS dalyvavo 4 614 VNPV patiriančių pacientų, kurie sirgo ŪKS (43 %) ir (arba) kuriems atlikta PVAI (56 %). Visiems pacientams skirtas bazinis gydymas P2Y12 inhibitoriumi (klopidogreliu: 90,3 %), pagal vietos sveikatos priežiūros standartą.

Pacientai per 14 dienų po ŪKS ir (arba) PVAI laikotarpį atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti po 5 mg apiksabano du kartus per parą (po 2,5 mg du kartus per parą, jeigu atitiko du arba daugiau dozės mažinimo kriterijų; 4,2 % vartojo mažesnę dozę) arba VKA, kartu skiriant ASR (81 mg vieną kartą per parą) arba placebo. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 69,9 metų; 94 % randomizuotų pacientų nustatytas >2 balų vertinimas pagal *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*, o 47 % nustatytas >3 balų vertinimas pagal *HAS-BLED*. Pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti VKA, laiko, kai vertės atitiko terapines ribas (*TTR*) (*INR* 2–3), proporcinė dalis siekė 56 %; laiko, kai vertės buvo mažesnės nei *TTR* – 32 %, o laiko, kai vertės buvo aukštesnės už *TTR* – 12 %.

Pagrindinis AUGUSTUS tyrimo tikslas buvo įvertinti saugumą, o pirminė vertinamoji baigtis – stiprus kraujavimas pagal *ISTH* arba KRNS kraujavimas. Palyginus apiksabaną su VKA, pirminė vertinamoji baigtis (stiprus kraujavimas pagal *ISTH* arba KRNS kraujavimas) 6-ąjį mėnesį nustatyta atitinkamai 241 (10,5 %) pacientui apiksabano grupėje ir 332 (14,7 %) pacientams VKA grupėje (SR = 0,69; 95 % PI: 0,58; 0,82; dvipusio kriterijaus  $p < 0,0001$ , rodanti ne prastesnį rezultatą, ir  $p < 0,0001$ , rodanti geresnį rezultatą). Vertinant VKA, papildomos pogrupių pagal *TTR* analizės parodė, kad didžiausias kraujavimų dažnis susijęs su žemiausios kvartilės *TTR*. Kraujavimų dažnis apiksabano ir didžiausio kvartilio *TTR* pogrupiuose buvo panašus.

Palyginus ASR su placebo, pirminė vertinamoji baigtis stiprus kraujavimas pagal *ISTH* arba KRNS kraujavimas 6-ąjį mėnesį nustatyta atitinkamai 367 (16,1 %) pacientams ASR grupėje ir 204 (9,0 %) pacientams placebo grupėje (SR = 1,88; 95 % PI: 1,58; 2,23; dvipusio kriterijaus  $p < 0,0001$ ).

Nagrinėjant konkrečiai, apiksabanu gydytų pacientų grupėje stiprus arba KRNS kraujavimas nustatytas atitinkamai 157 (13,7 %) pacientams, vartojusiems ASR, ir 84 (7,4 %) pacientams, vartojusiems placebo. VKA gydytų pacientų grupėje stiprus arba KRNS kraujavimas nustatytas atitinkamai 208 (18,5 %) pacientams, vartojusiems ASR, ir 122 (10,8 %) pacientams, vartojusiems placebo.

Kitokie gydymo poveikiai vertinti kaip antrinis tyrimo tikslas, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąsias baigtis.

Palyginus apiksabaną su VKA, sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba kartotinė hospitalizacija nustatyta atitinkamai 541 (23,5 %) pacientui apiksabano grupėje ir 632 (27,4 %) pacientams VKA grupėje. Sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba išeminis įvykis (insultas, miokardo infarktas, stento trombozė arba urgentinė revaskuliarizacija) nustatyta atitinkamai 170 (7,4 %) pacientų apiksabano grupėje ir 182 (7,9 %) pacientams VKA grupėje.

Palyginus ASR su placebo, sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba kartotinė hospitalizacija nustatyta atitinkamai 604 (26,2 %) pacientams ASR grupėje ir 569 (24,7 %) pacientams placebo grupėje. Sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba išeminis įvykis (insultas, miokardo infarktas, stento trombozė arba urgentinė revaskuliarizacija) nustatyta atitinkamai 163 (7,1 %) pacientams ASR grupėje ir 189 (8,2 %) pacientams placebo grupėje.

#### Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Atvirajame daugiacentriame tyrime EMANATE dalyvavo 1500 pacientų, kuriems paskirta kardioversija dėl VNPV ir kurie anksčiau nesigydė per burną vartojamais antikoagulantais arba paskutinę jų dozę suvartojo mažiau kaip prieš 48 valandas. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 paskirti į apiksabano arba heparino ir (arba) VKA, vartojamų širdies ir kraujagyslių reiškiniių profilaktikai, grupes. Elektrinė ir (arba) farmakologinė kardioversija atlikta suvartojus ne mažiau kaip 5 (penkias) 5 mg du kartus per parą apiksabano dozes (arba tam tikriems pacientams 2,5 mg du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių)) arba ne mažiau kaip po 2 valandų po 10 mg įsotinosios dozės (arba tam tikriems pacientams 5 mg įsotinosios dozės (žr. 4.2 skyrių)) suvartojimo, jeigu reikėjo kardioversiją atlikti anksčiau. Apiksabano grupėje įsotinamąją dozę gavo 342 pacientai (331 pacientas – 10 mg dozę ir 11 pacientų – 5 mg dozę).

Apiksabano grupėje insultų nebuvo (0 %) ( $n = 753$ ), o heparino ir (arba) VKA grupėje įvyko 6 (0,80 %) insultai ( $n = 747$ ; RS 0,00; 95 % PI 0,00; 0,64). Mirtis dėl įvairių priežasčių išstiko 2 pacientus (0,27 %) apiksabano grupėje ir 1 pacientą (0,13 %) heparino ir (arba) VKA grupėje. Apie sisteminės embolijos reiškinius pranešimų negauta.

Stipraus kraujavimo ir KRNS kraujavimo reiškiniių atitinkamai patyrė 3 (0,41 %) ir 11 (1,50 %) pacientų apiksabano grupėje, palyginti su 6 (0,83 %) ir 13 (1,80 %) pacientų heparino ir (arba) VKA grupėje.

Šis žvalgomas tyrimas parodė, kad veiksmingumas ir saugumas apiksabano ir heparino bei (arba) VKA grupėse, vaistinių preparatų skiriant prieš kardioversiją, panašūs.



### GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTE) profilaktika

Klinikinė programa (AMPLIFY: apiksabanas, palyginti su enoksaparinu / varfarinu; AMPLIFY-EXT: apiksabanas, palyginti su placebo) buvo suplanuota taip, kad parodytų apiksabano veiksmingumą ir saugumą gydant GVT ir (arba) PE (AMPLIFY) ir kai po 6–12 mėnesių trukmės GVT ir (arba) PE gydymo antikoagulantais šis vaistinis preparatas skiriamas pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktikai (AMPLIFY-EXT). Abu šie tyrimai buvo atsitiktinės atrankos, paralelinių grupių, dvigubai koduoti ir tarptautiniai. Jie buvo atliekami su simptomine proksimaline GVT arba simptomine PE sergančiais pacientais. Visas pagrindines saugumo ir veiksmingumo vertinamąsias baigtis akluoju būdu išnagrinėjo nepriklausomas komitetas.

### AMPLIFY tyrimas

Į AMPLIFY tyrimą atsitiktiniu būdu iš viso buvo atrinkti 5 395 pacientai, kurie buvo gydomi per burną vartojamu apiksabanu (7 dienas du kartus per parą po 10 mg, po to 6 mėnesius du kartus per parą po 5 mg) arba po oda skiriamu enoksaparinu (bent 5 dienas du kartus per parą po 1 mg/kg (tol, kol INR pasieks  $\geq 2$ )) ir 6 mėnesius per burną vartojamu varfarinu (tikslinis INR: 2,0–3,0).

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56,9 m. ir 89,8 % pacientų buvo patyrę neišprovokuotų VTE reiškinių.

Pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti varfariną, vidutinis procentinis terapinio diapazono nustatymo laikas (INR 2,0–3,0) buvo 60,9. Nustatyta, kad apiksabanas sumažino pasikartojančių simptominių VTE reiškinių arba su VTE susijusios mirties atvejų skaičių, esant bet kuriam nukrypimui nuo centrinio TTR; didžiausios kvartilės nuo centrinio TTR santykinė rizika vartojant apiksabaną, palyginti su enoksaparinu / varfarinu, buvo 0,79 (95 % PI, 0,39, 1,61).

Šio tyrimo duomenys rodo, kad, vertinant pagal sudėtinę svarbiausiąją baigtį (t. y. pagal pripažintų pasikartojančių simptominių VTE reiškinių (nemirtinos GVT arba nemirtinos PE) arba su VTE susijusios mirties atvejų skaičių) gydymas enoksaparinu / varfarinu nebuvo pranašesnis už gydymą apiksabanu (žr. 10 lentelę).

### **10 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 609 n (%)	<b>Enoksaparinas / varfarinas</b> N = 2 635 n (%)	<b>Santykinė rizika</b> (95 % PI)
VTE arba su VTE susijusi mirtis	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
GVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Su VTE susijusi mirtis	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE arba su širdies ir kraujagyslių reiškiniais susijusi mirtis	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, su VTE susijusi mirtis arba stiprus kraujavimas	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

\* Rezultatai nebuvo blogesni nei enoksaparino / varfarino (p reikšmė < 0,0001)

VTE gydymo pradžioje apiksabanas pasižymėjo panašiu veiksmingumu tiek gydant PE sergančius pacientus [santykinė rizika 0,9; 95 % PI (0,5, 1,6)], tiek ir GVT sergančius pacientus [santykinė rizika 0,8; 95 % PI (0,5, 1,3)]. Veiksmingumo rezultatai pogrupiuose, atsižvelgiant į amžių, lytį, kūno masės

indeksą (KMI), inkstų funkcijos būklę, PE indeksą, GVT trombo vietą ir tai, ar pacientas anksčiau buvo gydomas parenteriniu būdu vartojamu heparinu, iš esmės buvo panašūs.

Svarbiausioji saugumo vertinamoji baigtis buvo stiprus kraujavimas. Šio tyrimo duomenys rodo, kad svarbiausiosios vertinamosios baigties požiūriu apiksabanas buvo statistiškai pranašesnis už enoksapariną / varfariną [santykinė rizika 0,31, 95 % pasikliautinis intervalas (0,17, 0,55), p reikšmė < 0,0001] (žr. 11 lentelę).

**11 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 676 n (%)	<b>Enoksaparinas / varfarinas</b> N = 2 689 n (%)	<b>Santykinė rizika</b> (95 % PI)
Stiprus	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Stiprus + KRNS	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Nestiprus	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Visi	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Palyginti su enoksaparinu / varfarinu grupe, pripažinto stipraus kraujavimo ir KRNS kraujavimo iš bet kurios anatomicinės vietos atvejų skaičius apiksabano grupėje paprastai buvo mažesnis. Pripažintas stiprus kraujavimas iš virškinimo trakto pagal ISTH pasireiškė 6 (0,2 %) apiksabano gydytiems pacientams ir 17 (0,6 %) enoksaparinu / varfarinu gydytų pacientų.

AMPLIFY-EXT tyrimas

Į AMPLIFY-EXT tyrimą atsitiktiniu būdu iš viso buvo atrinkti 2 482 pacientai, kurie 12 mėnesių buvo gydomi per burną vartojamu apiksabanu (du kartus per parą po 2,5 mg arba du kartus per parą po 5 mg) arba placebo po to, kai buvo baigtas 6–12 mėnesių trukmės pirminis gydymas antikoaguliantais. Prieš pradėdami dalyvauti AMPLIFY-EXT tyrime 836 iš šių pacientų (33,7 %) dalyvavo AMPLIFY tyrime.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56,7 m. ir 91,7 % pacientų buvo patyrę neišprovokuotų VTE reiškinių.

Šio tyrimo duomenimis, vertinant pagal svarbiausiąją vertinamąją baigtį (simptominiai, pasikartojantys VTE reiškiniai (nemirtina GVT arba nemirtina PE) arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties), abi apiksabano dozės buvo statistiškai pranašesnės už placebo (žr. 12 lentelę).

**12 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai**

	<b>Apiksaba- nas</b>	<b>Apiksaba-nas</b>	<b>Placebas</b>	<b>Santykinė rizika (95 % PI)</b>	
	<b>2,5 mg</b> N = 840 n (%)	<b>5,0 mg</b> N = 813 n (%)	<b>N = 829</b> n (%)	<b>2,5 mg apiks. plg. su placebo</b>	<b>5,0 mg apiks. plg. su placebo</b>
Pasikartojan-tys VTE reiškiniai arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>‡</sup>
GVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		

	Apiksaba- nas	Apiksaba-nas	Placebas	Santykinė rizika (95 % PI)	
	2,5 mg N = 840	5,0 mg N = 813	N = 829	2,5 mg apiks. plg. su placebo	5,0 mg apiks. plg. su placebo
	n (%)				
Pasikartojan-tys VTE reiškiniai arba su VTE susijusi mirtis	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Pasikartojan-tys VTE reiškiniai arba su širdies ir kraujagyslių reiškiniais susijusi mirtis	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Nemirtina GVT <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Nemirtina PE <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Su VTE susijusi mirtis	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

\*p vertė < 0,0001

\* Jei pacientui pasireiškė daugiau nei vienas sudėtinai vertinamajai baigčiai priskiriamas reiškinys, pranešama tik apie pirmąjį reiškinį (pvz., jei tiriamasis iš pradžių patyrė GVT, o vėliau – PE, pranešama tik apie GVT).

† Kai kuriems tiriamiesiems gali pasireikšti daugiau nei vienas reiškinys ir jie gali būti pateikti abiejose klasifikacijose.

Apiksabano veiksmingumas VTE pasikartojimo profilaktikai išliko panašus visuose pogrupiuose, įskaitant pagal amžių, lytį, KMI ir inkstų funkciją sudarytus pogrupius.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo stiprus kraujavimas gydymo laikotarpiu. Šio tyrimo duomenys rodo, kad stipraus kraujavimo dažnis abiejų apiksabano dozių grupėse statistiškai nesiskyrė nuo to, kuris pasireiškė placebo grupėje. Tarp tų, kurie du kartus per parą vartojo po 2,5 mg apiksabano ir placebo grupės nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingų stipraus kraujavimo + KRNS, nestipraus kraujavimo ir visų kraujavimų dažnio skirtumų (žr. 13 lentelę).

### 13 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai

	Apiksaba- nas	Apiksaba- nas	Placebas	Santykinė rizika (95 % PI)	
	2,5 mg N = 840	5,0 mg N = 811	N = 826	2,5 mg apiks. plg. su placebo	5,0 mg apiks. plg. su placebo
	n (%)				
Stiprus	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Stiprus + KRNS	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Nestiprus	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Visi	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Pripažintas stiprus kraujavimas iš virškinimo trakto pagal ISTH pasireiškė 1 (0,1 %) pacientui, vartojusiam po 5 mg apiksabano du kartus per parą, nepasireiškė nei vienam po 2,5 mg apiksabano du kartus per parą vartojusiam pacientui ir pasireiškė 1 (0,1 %) placebo gydytam pacientui.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Eliquis tyrimų rezultatus su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, kuriems pasireiškia venų ar arterijų embolija arba trombozė (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Iki 10 mg apiksabano dozių absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %. Apiksabanas greitai absorbuojamas, o didžiausia jo koncentracija ( $C_{max}$ ) susidaro praėjus 3-4 valandoms po tabletės išgėrimo. Vartojant 10 mg apiksabano dozę su maistu, vaisto  $AUC$  ir  $C_{max}$  nekinta. Apiksabano galima vartoti valgant arba be maisto.

Per burną vartojant iki 10 mg apiksabano dozes, vaisto farmakokinetika yra linijinė, ir didinant dozę, proporcingai didėja ekspozicija. Vartojant 25 mg ir didesnes apiksabano dozes, gaunama dėl susiskaidymo ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu. Apiksabano ekspozicijos rodiklių kintamumas yra nedidelis ar vidutinis, t. y., kintamumas tam pačiam pacientui ir tarp pacientų (CV %) yra atitinkamai maždaug 20 % ir 30 %.

Per burną vartojant 10 mg apiksabano dozę, geriant 2 sutrintas tabletes po 5 mg, ištirpintas 30 ml vandens, ekspozicija buvo panaši, kaip ir per burną vartojant 2 nesmulkintas tabletes po 5 mg. Per burną vartojant 10 mg apiksabano dozę, sutrynus 2 tabletes po 5 mg ir sumaišius su 30 g obuolių tyrės,  $C_{max}$  ir  $AUC$  buvo atitinkamai 21 % ir 16 % mažesni nei vartojant 2 nesmulkintas tabletes po 5 mg. Ekspozicijos sumažėjimas nebuvo laikomas klinikiškai reikšmingu.

Vartojant sutrintą 5 mg apiksabano tabletę, ištirpintą 60 ml G5W, pro nazogastrinį zondą, ekspozicija buvo panaši, kaip ir kituose klinikiškuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, kurie per burną vartojo vienkartinę dozę - 5 mg apiksabano tabletę.

Numatant dozei proporcingą apiksabano farmakokinetines savybes, atliktų tyrimų biologinio prieinamumo rezultatai taikomi mažesnėms apiksabano dozėms.

### Pasiskirstymas

Prie žmogaus plazmos baltymų jungiasi apytiksliai 87 % vaistinio preparato. Pasiskirstymo tūris ( $V_{ss}$ ) yra maždaug 21 litras.

### Biotransformacija ir eliminacija

Apiksabanas šalinamas daugeliu būdų. Maždaug 25 % žmogaus suvartotos apiksabano dozės šalinama metabolitų pavidalu, o daugelis jų nustatoma išmatose. Apiksabano ekskrecija pro inkstus sudaro maždaug 27 % bendrojo klirensa. Klinikinių ir ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad preparatas papildomai šalinamas atitinkamai su tulžimi ir tiesioginės ekskrecijos žarnyne būdu.

Bendrasis apiksabano klirensas yra apie 3,3 l/val., o jo pusinės eliminacijos laikotarpis – maždaug 12 valandų.

Svarbiausieji biotransformacijos būdai yra O-demetilimas ir 3-oksopiperidinilo dalies hidrosilimas. Apiksabanas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A4/5 izofermentams, o CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2J2 izofermentai turi nedaug įtakos. Svarbiausias su veikliosios medžiagos poveikiu susijęs žmogaus kraujo plazmoje nustatomas komponentas yra nepakitęs apiksabanas, o veiklių kraujo apykaitoje esančių metabolitų nenustatoma. Apiksabanas yra pernašos baltymų P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas.

## Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) nustatytos didesnės vaistinio preparato koncentracijos plazmoje, palyginti su jaunesniais asmenimis, vidutiniai  $AUC$  yra maždaug 32 % didesni, o  $C_{max}$  nesiskiria.

## Inkstų funkcijos sutrikimas

Sutrikusi inkstų funkcija neįtakoja didžiausios apiksabano koncentracijos rodiklio. Vertinant kreatinino klirensą rodikliu, nustatyta su sumažėjusia inkstų funkcija susijusi padidėjusi apiksabano ekspozicija. Pacientams, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas 15-29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, apiksabano koncentracijos plazmoje ( $AUC$  rodikliai) padidėjo, atitinkamai, 16 %, 29 % ir 44 %, lyginant su asmenimis, kuriems kreatinino klirensas buvo normalus. Inkstų funkcijos sutrikimas neturi akivaizdžios įtakos ryšiui tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir  $X_a$  faktoriaus slopinimo.

Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), apiksabano  $AUC$  padidėjo 36 %, kai vienkartinė 5 mg apiksabano dozė buvo skiriama iš karto po hemodializės, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Hemodializę pradėjus praėjus dviem valandoms po vienkartinės 5 mg apiksabano dozės, apiksabano  $AUC$  sumažėjo 14 % šiems GSIL sergantiems pacientams, atitinkamai apiksabano dializės klirensas buvo 18 ml/min. Todėl hemodializė nėra veiksminga priemonė perdozavus apiksabano.

## Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimo metu lyginant vaisto poveikį 8 asmenims, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, įvertintas 5 balais ( $n = 6$ ) ir 6 balais ( $n = 2$ ), 8 asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, įvertintas 7 balais ( $n = 6$ ) ir 8 balais ( $n = 2$ ), bei 16 sveikų kontrolinių asmenų, nustatyta, kad vienkartinės 5 mg apiksabano dozės farmakokinetikos ir farmakodinamikos rodikliai asmenims, kuriems buvo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakito. Asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveikiems asmenims nustatyti  $X_a$  faktoriaus aktyvumo ir TNS rodiklių pokyčiai buvo panašūs.

## Lytis

Apiksabano ekspozicija yra maždaug 18 % didesnė moterims nei vyrams.

## Etninės grupės ir rasė

I fazės tyrimų rezultatai neparodė pastebimo apiksabano farmakokinetikos rodiklių skirtumo baltaodžiams, azijiečiams ir juodaodžiams tiriamiesiems asmenims. Populiacijos farmakokinetikos rodiklių pacientams, kuriems buvo skiriama apiksabano, analizės duomenys paprastai buvo panašūs į I fazės tyrimų rezultatus.

## Kūno masė

Pacientams, kurių kūno masė  $> 120$  kg, nustatyta maždaug 30 % mažesnė apiksabano ekspozicija, o pacientams, kurių kūno masė  $< 50$  kg – maždaug 30 % didesnė ekspozicija, lyginant su vaisto ekspozicija asmenims, kurių kūno masė buvo 65-85 kg.

## Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) ryšys tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir keletu FD vertinamųjų baigčių ( $X_a$  faktoriaus slopinimo, TNS, PL, aDTL) buvo vertinamas skiriant įvairias vaistinio preparato dozes (0,5-50 mg). Ryšys tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir

Xa faktoriaus slopinimo buvo geriausiai apibūdintas tiesiniu modeliu. Pacientams nustatytas FK / FD ryšys buvo panašus į sveikiems asmenims nustatytą FK / FD ryšį.

### **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir embriono bei vaisiaus ir jauniklių vystymuisi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, svarbiausi stebėti preparato sukeliama reiškiniai buvo susiję su farmakodinaminio apiksabano poveikiu kraujo krešėjimo rodikliams. Toksinio poveikio tyrimų duomenimis, nustatytas nedaug padidėjęs polinkis kraujuoti arba tokio padidėjimo visai nenustatyta. Tačiau šiuos duomenis interpretuoti ekstrapoliuojant žmonėms reikėtų atsargiai, kadangi toks nustatytas poveikis gali būti susijęs su iiklinikinių tyrimų metu naudotų gyvūnų rūšių mažesniu jautrumu preparatui, lyginant su žmonėmis.

Tyrimų su žiurkėmis metu nustatytas didelis apiksabano koncentracijos piene ir koncentracijos patelės plazmoje santykis ( $C_{max}$  rodiklis maždaug 8,  $AUC$  rodiklis maždaug 30), galimai susijęs su aktyviu vaistinio preparato transportu į žiurkių pieną.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Laktozė  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelė

Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (E464)  
Titano dioksidas (E171)  
Triacetinas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio – PVC / PVdC lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėse yra 10, 20, 60, 168 arba 200 plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio – PVC / PVdC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 60 x 1 plėvele dengta tabletė arba 100 x 1 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. gegužės 18 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. sausio 11 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eliquis 5 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg apiksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 102,9 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rausvos spalvos, ovalo formos tabletės (9,73 mm x 5,16 mm), kurių vienoje pusėje įspausta 894, o kitoje pusėje – 5.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), amžius  $\geq 75$  metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeltantis širdies nepakankamumas ( $\geq$  II klasės pagal NYHA).

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams (apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, žr. 4.4 skyriuje.)

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV)

Rekomenduojama apiksabano dozė yra 5 mg, vartojama per burną du kartus per parą.

#### *Dozės mažinimas*

Rekomenduojama apiksabano dozė yra 2,5 mg, vartojama per burną du kartus per parą pacientams, kuriems yra VNPV ir bent dvi iš toliau išvardytų savybių: amžius  $\geq 80$  metų, kūno masė  $\leq 60$  kg arba kreatinino koncentracija serume  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai/l).

Gydymas turi būti tęsiamas ilgą laiką.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika

Gydant ūminę GVT ir gydant PE, pirmąsias 7 dienas rekomenduojama apiksabano dozė yra 10 mg, vartojama per burną du kartus per parą, po to skiriama 5 mg dozė, vartojama per burną du kartus per parą. Pagal esamas medicinines rekomendacijas, trumpalaikis gydymas (bent 3 mėn. trukmės) turėtų būti skiriamas atsižvelgiant į esamus praeinančius veiksnius (pvz., po neseniai atliktos operacijos,



patirtos traumos, imobilizacijos).

Apiksabano skiriant pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, rekomenduojama dozė yra 2,5 mg, kuri vartojama per burną du kartus per parą. Jei vaistas skiriamas pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, 2,5 mg dozė du kartus per parą turi būti skiriama baigus 6 mėn. trukmės gydymo apiksabanu (po 5 mg du kartus per parą) ar kitu antikoaguliantu kursą, kaip nurodyta toliau 1 lentelėje (taip pat žr. 5.1 skyrių).

#### 1 lentelė. Rekomenduojamos dozės (VTET)

	Dozavimo planas	Didžiausia paros dozė
GVT arba PE gydymas	pirmąsias 7 dienas – po 10 mg du kartus per parą	20 mg
	vėliau – po 5 mg du kartus per parą	10 mg
Pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktika po 6 mėn. trukmės GVT ar PE gydymo kurso	po 2,5 mg du kartus per parą	5 mg

Viso gydymo trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

#### Praleista dozė

Praleidęs dozę, pacientas turi nedelsdamas išgerti Eliquis ir toliau vaistinių preparatą vartoti kaip anksčiau du kartus per parą.

#### Gydymo keitimas

Gydymą parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais į gydymą Eliquis (ir atvirkščiai) galima pakeisti atėjus kitos planinės dozės vartojimo laikui (žr. 4.5 skyrių). Šie vaistiniai preparatai neturi būti skiriami kartu.

#### *Gydymo vitamino K antagonistu (VKA) keitimas į gydymą Eliquis*

Paciento gydymą vitamino K antagonistu (VKA) keičiant į gydymą Eliquis, reikia nutraukti gydymą varfarinu arba kitu VKA ir pradėti vartoti Eliquis, kai tarptautinis normalizuotasis santykis (angl., *the international normalized ratio [INR]*) yra  $< 2$ .

#### *Gydymo Eliquis keitimas į gydymą VKA*

Paciento gydymą Eliquis keičiant į gydymą VKA, reikia ir toliau vartoti Eliquis ne trumpiau kaip 2 paras po to, kai pradedamas gydymas VKA. Po 2 Eliquis vartojimo kartu su VKA parų, prieš vartojant kitą planinę Eliquis dozę, reikia nustatyti INR. Eliquis vartoti kartu su VKA reikia tol, kol INR taps  $\geq 2$ .

#### Senyviems pacientams

VTET. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

VNPV. Dozės koreguoti nereikia, išskyrus atvejus, kai atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. 4.2 skyriaus pradžioje skyrelį „Dozės mažinimas“).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, taikomos šios rekomendacijos:

- VTE profilaktikai pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp), GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE (VTET) profilaktikai dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių);

- insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, o kreatinino koncentracija serume yra  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai litre) ir jiems yra  $\geq 80$  metų arba jų kūno masė  $\leq 60$  kg, dozę reikia sumažinti, kaip aprašyta pirmiau. Jeigu kitų kriterijų dozei sumažinti nėra (amžius, kūno masė), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–29 ml/min.), taikomos šios rekomendacijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius):

- VTE profilaktikai pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp), GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE (VTEt) profilaktikai apiksabaną reikia vartoti atsargiai;
- insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, reikia skirti mažesniąją 2,5 mg apiksabano dozę du kartus per parą.

Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra  $< 15$  ml/min. ar kuriems atliekamos dializės, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties nėra, todėl jiems apiksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Eliquis negalima vartoti pacientams, kurie serga su koagulopatijos pasireiškimu ar kliniškai reikšminga kraujavimo rizika susijusia kepenų liga (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistinio preparato reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child Pugh*). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems buvo nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, alaninaminotransferazės (ALT) / aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas buvo  $> 2 \times$  VNR [viršutinė normos riba], arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo  $\geq 1,5 \times$  VNR, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Todėl šiems pacientams Eliquis reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti Eliquis, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

#### Kūno masė

VTEt – dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

VNPV – dozės koreguoti nereikia, išskyrus atvejus, kai atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. 4.2 skyriaus pradžioje skyrelį „Dozės mažinimas“).

#### Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### Pacientai, kuriems atliekama kateterinė abliacija (VNPV)

Atliekant kateterinę abliaciją pacientai gali toliau vartoti apiksabaną (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir gali reikėti kardioversijos, gali pradėti ir tęsti apiksabano vartojimą.

Anksčiau antikoagulantų nevartojusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę prieš kardioversiją vaizdinimo metodu (pvz., atliekant transezofaginę echokardiografiją (TEE) arba kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimą) atmesti trombo kairiajame prieširdyje buvimą, atsižvelgiant į nustatytas

medicines gaires. Pacientams, pradedantiems gydymą apiksabanu, ne trumpiau kaip 2,5 paros prieš kardioversiją reikia vartoti 5 mg du kartus per parą (5 vienkartinės dozės) tinkamai antikoaguliacijai užtikrinti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. anksčiau skyrius *Dozės mažinimas* ir *Sutrikusi inkstų funkcija* auksčiau), dozavimo režimą reikia sumažinti iki 2,5 mg apiksabano du kartus per parą, gydymą tęsiant 2,5 paros (suvartojant 5 vienkartinės dozės).

Jeigu reikia atlikti kardioversiją prieš suvartojant 5 apiksabano dozes, reikia skirti 10 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 5 mg du kartus per parą. Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus (žr. ankstesnius skyrius „*Dozės mažinimas*“ ir „*Sutrikusi inkstų funkcija*“), dozavimo režimą reikia sumažinti ir skirti 5 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 2,5 mg du kartus per parą. Įsotinamąją dozę reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš kardioversiją (žr. 5.1 skyrių).

Visiems pacientams, kuriems atliekama kardioversija, prieš atliekant kardioversiją reikia gauti patvirtinimą, kad pacientas suvartojo apiksabano, kaip skirta. Priimant sprendimą dėl gydymo pradžios ir trukmės reikia atsižvelgti į nustatytas rekomendacines gydymo antikoaguliantais gaires pacientams, kuriems atliekama kardioversija.

#### *Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir serga ūminiu koronariniu sindromu (ŪKS) ir (arba) kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)*

Nepakanka patirties apiksabano rekomenduojamomis dozėmis gydant VNPV patiriančius pacientus, kai vaisto skiriama kartu su trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais ŪKS sergantiems pacientams ir (arba) pacientams, kuriems atliekama PVAI pasiekus hemostazę (žr. 4.4, 5.1 skyrius).

#### *Vaikų populiacija*

Eliquis saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Eliquis reikia nuryti užgeriant vandeniu valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, Eliquis tabletę galima sutrinti ir ištirpinti vandenyje, arba 5 % gliukozės tirpale (G5W), arba obuolių sultyse, arba sumaišyti su obuolių tyre ir iš karto išgerti (žr. 5.2 skyrių). Eliquis tabletes taip pat galima sutrinti ir ištirpinti 60 ml vandens arba G5W ir iš karto suleisti pro nazogastrinį zondą (žr. 5.2 skyrių).

Sutrintos Eliquis tabletės išlieka stabilios vandenyje, G5W, obuolių sultyse ir obuolių tyreje iki 4 valandų.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvus, kliniškai reikšmingas kraujavimas.
- Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir kliniškai reikšminga kraujavimo rizika (žr. 5.2 skyrių).
- Pažeidimas arba būklė, dėl kurių manoma, kad reikšmingai padidėja stipraus kraujavimo rizika, pavyzdžiui, tai gali apimti: esamą arba neseniai buvusį virškinimo trakto išopėjimą, esamus didelę kraujavimo riziką keliančius piktybinius navikus, neseniai patirtą galvos ar nugaros smegenų traumą, neseniai atliktą galvos, stuburo arba akių operaciją, neseniai patirtą intrakranijinį kraujavimą, diagnozuotą arba įtariamą stemplės venų varikozę, arterioveninę malformaciją, kraujagyslių aneurizmas arba didelius galvos ar nugaros smegenyse esančių kraujagyslių pokyčius.
- Kartu taikomas gydymas kokiais nors kitais antikoaguliantais, pavyzdžiui: nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, rivaroksabanu, dabigatranu ir kt.), išskyrus konkrečiomis aplinkybėmis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu (žr. 4.2 skyrių), kai skiriamos NFH dozės, kurios būtinos

centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumo palaikymui arba kai skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Kraujavimo rizika

Kaip ir vartojant kitų antikoagulantų, apiksabaną vartojančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Vaistinių preparatų rekomenduojama vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra kraujavimo riziką galinčių didinti būklių. Jeigu pasireiškia stiprus kraujavimas, apiksabano vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Nors gydant apiksabanu, įprastai stebėti ekspozicijos nereikia, išskirtinėmis aplinkybėmis, kai apiksabano ekspozicijos žinojimas gali padėti priimti klinikinį sprendimą, pavyzdžiui, perdozavimo ir neatidėliotinos operacijos atvejais, gali būti naudingas kalibruotas, kiekybinis anti-Xa faktoriaus mėginys (žr. 5.1 skyrių).

Yra vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinantį poveikį Xa faktoriui.

##### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kurie veikia hemostazę

Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos apiksabano negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoagulantais (žr. 4.3 skyrių).

Apiksabano vartojimas kartu su trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais didina kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Reikia gydyti atsargiai, jeigu pacientas kartu yra gydomas selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant acetilsalicilo rūgštį (ASR).

Po operacijos kitų trombocitų agregacijos inhibitorių vartoti kartu su apiksabanu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas ir yra būklių, dėl kurių būtina skirti monoterapiją arba gydymą dviem trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant kartu gydyti Eliquis, reikia atidžiai įvertinti laukiamos naudos ir galimos rizikos santykį.

Klinikinio tyrimo su pacientais, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, duomenimis, ASR vartojimas kartu padidino stipraus kraujavimo riziką vartojant apiksabaną nuo 1,8 % per metus iki 3,4 % per metus ir padidino kraujavimo riziką vartojant varfariną nuo 2,7 % per metus iki 4,6 % per metus. Šio klinikinio tyrimo duomenimis, nedaug pacientų (2,1 %) buvo taikytas gydymas dviem trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Klinikiniame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas ir kurie serga ŪKS, ir (arba) kuriems atliekama PVAI ir taikomas planinis 6 mėnesių trukmės gydymo laikotarpis P2Y12 inhibitoriumi (su ASR arba be jos) ir per burną vartojamu antikoaguliantu (apiksabanu arba VKA). Kartu vartojant ASR, stipraus kraujavimo pagal tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos (angl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH*) klasifikaciją arba kliniškai reikšmingo nestipraus (KRNS) kraujavimo rizika apiksabanu gydytiems pacientams padidėjo nuo 16,4 % per metus iki 33,1 % per metus (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinio tyrimo su didelės rizikos grupės pacientais, patyrusiais ūminį koronarinį sindromą nepasireiškiant prieširdžių virpėjimui, kurie kartu sirgo daugeliu širdies ir ne širdies ligų bei vartojo ASR arba vartojo ASR kartu su klopidogreliu, duomenimis, buvo pranešta apie reikšmingą stipraus kraujavimo pagal *ISTH* rizikos padidėjimą vartojant apiksabaną (5,13 % per metus), palyginti su placebo (2,04 % per metus).

### Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminio išeminio insulto gydymui

Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo apiksabaną vartojantiems pacientams ūminio išeminio insulto gydymui patirtis yra labai ribota (žr. 4.5 skyrių).

### Pacientai, kuriems protezuoti širdies vožtuvai

Apiksabano saugumas ir veiksmingumas nebuvo tirtas pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai ir pasireiškia arba nepasireiškia prieširdžių virpėjimas. Todėl šiai grupei apiksabano skirti nerekomenduojama.

### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant apiksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrūpių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

### Chirurginės operacijos ir invazinės procedūros

Apiksabano vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 48 valandoms iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia vidutinę ir didelę kraujavimo riziką. Tokios yra intervencijos, kurias atliekant, negalima paneigti kliniškai reikšmingo kraujavimo galimybės arba, kurias atliekant, kraujavimo rizika būtų nepriimtina.

Apiksabano vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 24 valandoms iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia mažą kraujavimo riziką. Tokios yra intervencijos, kurias atliekant, numatoma, kad bet koks pasireiškęs kraujavimas būtų minimalus, nekritinis dėl savo lokalizacijos arba lengvai sustabdomas.

Jeigu operacijos arba invazinės procedūros atidėti negalima, reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių, atsižvelgiant į padidėjusią kraujavimo riziką. Šią kraujavimo riziką reikia įvertinti, atsižvelgiant į intervencijos skubumą.

Apiksabano vartojimą po invazinės procedūros arba operacinės intervencijos reikia atnaujinti iš karto, kai tik leidžia klinikinės aplinkybės ir pasiekama reikiama hemostazė (apie kardioversiją žr. 4.2 skyriuje).

Pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo, gydymo apiksabanu nutraukti nereikia (žr. 4.2, 4.3 ir 4.5 skyrius).

### Laikinas vaistinio preparato vartojimo sustabdymas

Dėl aktyvaus kraujavimo, planuojamos operacijos arba invazinės procedūros nutraukus antikoagulantų, įskaitant apiksabaną, vartojimą, didėja trombozės rizika. Gydymo nutraukimo epizodų reikia vengti ir, jeigu dėl kokių nors priežasčių reikia laikinai nutraukti antikoaguliacinį gydymą apiksabanu, gydymas turi būti atnaujintas iš karto, kai tik bus įmanoma.

### PE sergantys pacientai, kurių nestabili hemodinamika, arba pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija

Gydant plaučių embolija sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems gali būti taikoma trombolizė ar plaučių embolektomija, apiksabano nerekomenduojama skirti vietoje

nefrakcionuoto heparino, nes Eliquis veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

#### Pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu

Aktyviu vėžiu sergantiems pacientams gali būti didelė venų tromboembolijos ir kraujavimo rizika. Kai svarstoma dėl vėžiu sergančių pacientų GVT ar PE gydymo apiksabanu, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį (taip pat žr. 4.3 skyrių).

#### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Riboti klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15–29 ml/min.), padidėja apiksabano koncentracija plazmoje, ir tai gali padidinti kraujavimo riziką. GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE (VTEt) profilaktikai apiksabaną reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15–29 ml/min.) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15–29 ml/min.), ir pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume yra  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai/l) ir jiems yra  $\geq 80$  metų arba jų kūno masė  $\leq 60$  kg, reikia skirti mažesniąją 2,5 mg apiksabano dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra  $< 15$  ml/min. ar kuriems atliekamos dializės, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties nėra, todėl jiems apiksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrių).

Be to, apiksabaną vartoti kartu su ASR senyviems pacientams reikia atsargiai, nes gali būti didesnė kraujavimo rizika.

#### Kūno masė

Mažesnė kūno masė ( $< 60$  kg) gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 5.2 skyrių).

#### Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Apiksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga su koagulopatijos pasireiškimu ar kliniškai reikšminga kraujavimo rizika susijusia kepenų liga (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinį preparatą reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal Child Pugh) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems buvo nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT / AST koncentracija buvo  $> 2 \times$  VNR) arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo  $\geq 1,5 \times$  VNR, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Todėl šiems pacientams apiksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių). Prieš pradėdant vartoti apiksabaną, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

#### Sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra ir citochromo P450 3A4 (CYP3A4) izofermento, ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais

Apiksabano nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir

CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių, pavyzdžiui: azolų grupės priešgrybelinių preparatų (pvz.: ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą ir pozakonazolą) ir ŽIV proteazių inhibitorių (pvz., ritonavirą). Šių vaistinių preparatų vartojimas gali padidinti apiksabano ekspoziciją 2 kartus (žr. 4.5 skyrių) arba dar daugiau, jeigu kartu yra papildomų apiksabano ekspoziciją didinančių veiksmių (pvz., sunkus inkstų funkcijos sutrikimas).

#### Sąveika su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp induktoriais

Apiksabaną vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A4 izofermento ir P-gp induktoriais (pvz.: rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ar jonažolės preparatais), gali maždaug 50 % sumažėti apiksabano ekspozicija. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė prieširdžių virpėjimas, duomenimis, apiksabaną vartojant kartu su stipraus poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp induktoriais, palyginti su vieno apiksabano vartojimu, buvo stebėtas veiksmingumo sumažėjimas ir kraujavimo rizikos padidėjimas.

Pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprių CYP3A4 ir P-gp induktorių, taikomos šios rekomendacijos (žr. 4.5 skyrių):

- insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai apiksabaną reikia vartoti atsargiai;
- GVT gydymui ir PE gydymui apiksabano vartoti negalima, nes gali būti mažesnis veiksmingumas.

#### Laboratorinių tyrimų rodikliai

Kaip ir tikėtasi, dėl apiksabano veikimo mechanizmo yra įtakojami krešėjimo tyrimų [pvz., protrombino laiko (PL), tarptautinio normalizuotojo santykio [INR] ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL)] rezultatai. Pastebėta, kad vartojant terapinę vaistinio preparato dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

Eliquis sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

#### CYP3A4 izofermento ir P-gp inhibitoriai

Apiksabano skiriant kartu su stipraus poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu (400 mg vieną kartą per parą), apiksabano vidutinis *AUC* padidėjo 2 kartus, o vidutinė *C<sub>max</sub>* – 1,6 karto.

Apiksabano nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir apiksabano nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių, pavyzdžiui: azolų grupės priešgrybelinių preparatų (pvz.: ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą ir pozakonazolą) ir ŽIV proteazių inhibitorių (pvz., ritonaviro) (žr. 4.4 skyrių).

Numatoma, kad veikliosios medžiagos, kurios nelaikomos stipraus poveikio ir CYP3A4, ir P-gp inhibitoriais (pvz.: amjodaronas, klaritromicinas, diltiazemas, flukonazolas, naproksenas, chinidinas, verapamilis), apiksabano koncentraciją plazmoje didins mažesniu mastu. Kartu su medžiagomis, kurios nėra stiprūs ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitoriai, vartojamo apiksabano dozės koreguoti nereikia. Pavyzdžiui, diltiazemo (360 mg kartą per parą), kuris laikomas vidutinio stiprumo CYP3A4

izofermento ir silpnu P-gp inhibitoriumi, vartojimas apiksabano vidutinį  $AUC$  padidino 1,4 karto, o  $C_{max}$  – 1,3 karto. Naprokseno (vienkartinė 500 mg dozė), kuris yra P-gp inhibitorius, bet neslopina CYP3A4 izofermento, vartojimas apiksabano vidutinius  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidino atitinkamai 1,5 karto ir 1,6 karto. Klaritromicino (500 mg dozė du kartus per parą), kuris yra P-gp inhibitorius ir stiprus CYP3A4 izofermento inhibitorius, vartojimas apiksabano vidutinius  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidino atitinkamai 1,6 karto ir 1,3 karto.

#### CYP3A4 izofermento ir P-gp induktoriai

Apiksabano skiriant kartu su stipriu tiek CYP3A4 izofermento, tiek P-gp induktoriumi rifampicinu, apiksabano vidutiniai  $AUC$  ir  $C_{max}$  rodikliai sumažėjo, atitinkamai maždaug 54 % ir 42 %. Apiksabano vartojant kartu su kitais stipriais CYP3A4 izofermento ir P-gp induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ar jonažolės preparatais), apiksabano koncentracija plazmoje taip pat gali sumažėti. Kartu su šiais vaistiniais preparatais vartojamo apiksabano dozės koreguoti nereikia, tačiau apiksabaną reikia vartoti atsargiai pacientams, kurie kartu vartoja stiprius CYP3A4 izofermento ir P-gp induktorius, insulto bei sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems pasireiškia VNPV, ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai.

Apiksabano nerekomenduojama skirti GVT ir PE gydymui pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprius CYP3A4 ir P-gp induktorius, nes gali būti mažesnis veiksmingumas (žr. 4.4 skyrių).

#### Antikoagulantai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, SSRI (SNRI) ir NVNU

Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos apiksabano negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoaguliantais, išskyrus konkrečias aplinkybes, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu; kai skiriamos NFH dozės, būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikyti; arba skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu (žr. 4.3 skyrių).

Po enoksaparino (vienkartinė 40 mg dozė) pavartojimo kartu su apiksabanu (5 mg vienkartinė dozė), buvo stebėtas adityvus poveikis anti-Xa faktoriaus aktyvumui.

Apiksabano skiriant kartu su viena kartą per parą vartojama 325 mg ASR doze, farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nenustatyta.

I fazės tyrimų metu apiksabano skiriant kartu su klopidogreliu (75 mg vieną kartą per parą), kartu su viena kartą per parą vartojamu 75 mg klopidogrelio ir 162 mg ASR deriniu arba su prasugreliu (iš pradžių 60 mg, o vėliau – 10 mg vieną kartą per parą), nenustatyta reikšmingo kraujavimo laiko pailgėjimo arba papildomo trombocitų agregacijos slopinimo, palyginti su trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojimu be apiksabano. Krešėjimo tyrimų (PL, INR ir aDTL) rodmenų padidėjimas atitiko vieno apiksabano poveikį.

P-gp inhibitoriaus naprokseno (500 mg) vartojimas apiksabano vidutinius  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidino atitinkamai 1,5 karto ir 1,6 karto. Atitinkamai padidėjo su apiksabano poveikiu susijusių krešėjimo tyrimų rezultatai. Naprokseno poveikio arachidono rūgšties sukeltai trombocitų agregacijai pokyčių nepastebėta, taip pat nepastebėta kliniškai reikšmingai pailgėjusio kraujavimo laiko atveju, kai apiksabano buvo skiriama kartu su naproksenu.

Nepaisant šių duomenų, kartu su apiksabanu vartojant trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų, kai kuriems asmenims gali pasireikšti ryškesnis farmakodinaminis poveikis. Apiksabaną reikia atsargiai vartoti kartu su SSRI (SNRI), NVNU, ASR ir (arba) P2Y12 inhibitoriais, kadangi šie vaistiniai preparatai paprastai didina kraujavimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Trūksta patirties skiriant kartu su kitais trombocitų agregacijos inhibitoriais (pvz., GPIIb / IIIa receptorių antagonistais, dipiridamoliu, dekstranu arba sulfpirazonu) arba trombolizininiais vaistais. Kadangi tokie vaistiniai preparatai didina kraujavimo riziką, šių preparatų vartoti kartu su apiksabanu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).



### Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Apiksabano skiriant kartu su atenololiu arba famotidinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. 10 mg apiksabano dozę skiriant kartu su 100 mg atenololio, apiksabano farmakokinetika kliniškai reikšmingai nepakito. Šių abiejų vaistinių preparatų vartojant kartu, apiksabano vidutiniai  $AUC$  ir  $C_{max}$  buvo atitinkamai 15 % ir 18 % mažesni nei skiriant vieną apiksabaną. 10 mg apiksabano dozę skiriant kartu su 40 mg famotidino, apiksabano  $AUC$  ir  $C_{max}$  nepakito.

### Apiksabano poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad apiksabanas neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ar CYP3A4 izofermentų aktyvumo ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ir silpnai slopina CYP2C19 izofermento aktyvumą ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ), kai vaisto koncentracija yra reikšmingai didesnė nei pacientų organizmuose susidaranti didžiausia koncentracija plazmoje. Apiksabanas neindukavo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 izofermentų, kai jo koncentracija buvo iki  $20 \mu M$ . Todėl nesitikima, kad apiksabanas keistų kartu vartojamų ir minėtų izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolizmo klirensą. Apiksabanas reikšmingai neslopina P-gp.

Su sveikais savanoriais atliktų tyrimų duomenimis, kaip nurodyta toliau, apiksabanas reikšmingai neįtakojo digoksino, naprokseno ar atenololio farmakokinetikos rodiklių.

#### *Digoksinas*

Kartu skiriant apiksabaną (20 mg vieną kartą per parą) ir P-gp substratą digoksiną (0,25 mg vieną kartą per parą), digoksino  $AUC$  ar  $C_{max}$  nepakito. Taigi, apiksabanas neslopina P-gp veikiamų substratų pernašos.

#### *Naproksenas*

Vienkartinę apiksabano dozę (10 mg) skiriant kartu su dažnai vartojamu NVNU naproksenu (500 mg), naprokseno  $AUC$  ir  $C_{max}$  niekaip nepakito.

#### *Atenololis*

Vienkartinę apiksabano dozę (10 mg) skiriant kartu su dažnai vartojamu beta adrenoreceptorių blokatoriumi atenololiu (100 mg), atenololio farmakokinetikos rodikliai nepakito.

### Aktyvintoji anglis

Aktyvintosios anglies vartojimas mažina apiksabano ekspoziciją (žr. 4.9 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie apiksabano vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Kaip atsargumo priemonę nėštumo metu geriau apiksabano nevartoti.

### Žindymas

Nežinoma, ar apiksabano ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad apiksabano išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo apiksabanu.

## Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas apiksabanas, poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Eliquis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Apiksabano saugumas buvo tiriamas keturiuose III fazės klinikiniuose tyimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 15 000 pacientų: daugiau kaip 11 000 pacientų dalyvavo VNPV tyimuose ir daugiau kaip 4 000 pacientų dalyvavo VTE (VTEt) gydymo tyimuose, kurių metu bendra vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo atitinkamai 1,7 metų ir 221 diena (žr. 5.1 skyrių).

Dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimas, sumušimas, kraujavimas iš nosies ir hematoma (žr. 2 lentelę, kurioje aprašytas nepageidaujamų reakcijų pobūdis ir dažnis pagal indikacijas).

Atliekant VNPV tyrimus, bendrasis nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kraujavimu vartojant apiksabaną, dažnis buvo 24,3 % apiksabano palyginti su varfarinu tyrimo metu ir 9,6 % apiksabano palyginti su acetilsalicilo rūgštimi tyrimo metu. Apiksabano palyginti su varfarinu tyrimo duomenimis, stipraus kraujavimo iš virškinimo trakto (VT) (įskaitant kraujavimą iš viršutinės VT dalies, iš apatinės VT dalies ir iš tiesiosios žarnos) pagal ISTH dažnis vartojant apiksabaną buvo 0,76 % per metus. Stipraus kraujavimo į akį pagal ISTH dažnis vartojant apiksabaną buvo 0,18 % per metus.

Atliekant VTEt tyrimus, bendrasis nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kraujavimu vartojant apiksabaną, dažnis buvo: 15,6 % apiksabano palyginti su enoksaparinu / varfarinu tyrimo metu ir 13,3 % apiksabano palyginti su placebo tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis), skiriant VNPV ir VTEt indikacijoms.

#### **2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje**

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių (VNPV)</b>	<b>GVT bei PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
Anemija	Dažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Nedažnas	Dažnas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		
Padidėjęs jautrumas, alerginė edema ir anafilaksija	Nedažnas	Nedažnas
Niežulys	Nedažnas	Nedažnas*
Angioedema	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių (VNPV)</b>	<b>GVT bei PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTET) profilaktika</b>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		
Kraujavimas į galvos smegenis <sup>†</sup>	Nedažnas	Retas
<i>Akių sutrikimai</i>		
Kraujavimas į akį (įskaitant junginės kraujosruvą)	Dažnas	Nedažnas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		
Kraujavimas, hematoma	Dažnas	Dažnas
Hipotenzija (įskaitant hipotenziją procedūros metu)	Dažnas	Nedažnas
Kraujavimas į pilvo ertmę	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
Kraujavimas iš nosies	Dažnas	Dažnas
Atkosėjimas krauju	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš kvėpavimo takų	Retas	Retas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
Pykinimas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš burnos	Nedažnas	Dažnas
Kraujingos išmatos	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujavimas iš dantų	Dažnas	Dažnas
Retroperitoninis kraujavimas	Retas	Dažnis nežinomas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai</i>		
Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, aspartataminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje, bilirubino koncentracijos padidėjimas kraujyje	Nedažnas	Nedažnas
Gama gliutamiltransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Dažnas	Dažnas
Alaninaminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Nedažnas	Dažnas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Odos išbėrimas	Nedažnas	Dažnas
Alopecija	Nedažnas	Nedažnas
Daugiaformė raudonė (eritema)	Labai retas	Dažnis nežinomas
Odos vaskulitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		
Kraujavimas į raumenis	Retas	Nedažnas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		
Hematurija	Dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasės	Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia VNPV ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių (VNPV)	GVT bei PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTE†) profilaktika
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>		
Nenormalus kraujavimas iš makšties, kraujavimas iš urogenitalinės sistemos	Nedažnas	Dažnas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
Kraujavimas iš vartojimo vietos	Nedažnas	Nedažnas
<i>Tyrimai</i>		
Teigiamas slapto kraujavimo mėginys	Nedažnas	Nedažnas
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>		
Sumušimas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas po procedūros (įskaitant hematomą po procedūros, kraujavimą iš žaizdos, kraujagyslės pradūrimo vietos hematomą ir kraujavimą iš kateterio įdūrimo vietos), sekrecija iš žaizdos, kraujavimas iš pjūvio vietos (įskaitant hematomą pjūvio vietoje), kraujavimas per operaciją	Nedažnas	Nedažnas
Kraujavimas iš sužalojimų	Nedažnas	Nedažnas

\* CV185057 atveju (ilgalaikė venų tromboembolinių reiškinių profilaktika) viso kūno niežulys nepasireiškė

† Terminas „Kraujavimas į galvos smegenis“ apima visus kraujavimo į kaukolės ertmę ir stuburo kanalą atvejus (t. y. hemoraginį insultą arba kraujavimą į kiautą (lot. *Putamen*), smegenėles, skilvelių viduje arba subdurinį kraujavimą)

Apiksabano vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar akivaizdaus kraujavimo iš bet kurio audinio arba organo bei dėl to pasireiškiančios pohemoraginės anemijos pasireiškimo rizika. Sutrikimo požymiai, simptomai ir sunkumas gali būti skirtingi, priklausomai nuo kraujavimo vietos, masto ir intensyvumo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## 4.9 Perdozavimas

Perdozavus apiksabano, gali padidėti kraujavimo rizika. Atsiradus kraujavimo sukeltų komplikacijų, būtina nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir nustatyti kraujavimo šaltinį. Svarstytinai tinkamas gydymas, pvz., chirurginė hemostazė, šviežios šaldytos kraujo plazmos transfuzija arba Xa faktoriaus inhibitorių poveikį neutralizuojančio vaistinio preparato skyrimas.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sveikiems tiriamiesiems asmenims skyrus iki 50 mg geriamojo apiksabano paros dozę 3-7 dienas (po 25 mg du kartus per parą 7 dienas arba 50 mg vieną kartą per parą 3 dienas), kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė.

Remiantis sveikų tiriamųjų duomenimis, išgėrus aktyvintosios anglies praėjus 2 ir 6 valandoms po 20 mg apiksabano dozės nurijimo, vidutinis apiksabano *AUC* sumažėjo atitinkamai 50 % ir 27 %, o

poveikio  $C_{max}$  nebuvo. Vidutinis apiksabano pusinės eliminacijos periodas sutrumpėjo nuo 13,4 valandų, vartojant vieną apiksabaną, iki atitinkamai 5,3 valandų ir 4,9 valandų, pavartojus aktyvintosios anglies praėjus 2 ir 6 valandoms po apiksabano pavartojimo. Taigi aktyvintosios anglies vartojimas gali būti naudingas, gydant apiksabano perdozavimą arba atsitiktinį nurijimą.

Tais atvejais, kai reikia neutralizuoti antikoaguliacinį poveikį dėl gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo, galima skirti Xa faktoriaus inhibitorių poveikį neutralizuojantį vaistinių preparatą (žr. 4.4 skyrių). Galima spręsti ir dėl protrombino komplekso koncentrato (PKK) arba rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo. Apiksabano farmakodinaminio poveikio panaikinimas, kurį rodo trombino susidarymo tyrimo rezultatų pokyčiai, buvo akivaizdus infuzijos pabaigoje ir pradinės vertės buvo pasiektos per 4 valandas nuo 30 minučių trukmės 4 faktoriaus PKK infuzijos pradžios sveikiems tiriamiesiems. Vis dėlto nėra 4 faktoriaus PKK preparatų naudojimo klinikinėje praktikoje patirties, juos skiriant kraujavimui, kuris pasireiškė apiksabaną vartojantiems pacientams, stabdyti. Rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo apiksabano vartojantiems pacientams patirties iki šiol nėra. Atsižvelgiant į kraujavimo mažėjimą, reikėtų apsvarstyti kartotinės rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės skyrimą ir dozės koregavimą.

Priklausomai nuo prieinamumo, reikia numatyti galimybę pasikonsultuoti su krešėjimo sutrikimų ekspertu, jei atsiranda stiprus kraujavimas.

Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), per burną skiriant vienkartinę 5 mg apiksabano dozę, apiksabano  $AUC$  dėl hemodializės sumažėjo 14 %. Todėl hemodializė nėra veiksminga priemonė perdozavus apiksabano.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, ATC kodas – B01AF02.

#### Veikimo mechanizmas

Apiksabanas yra stiprus, per burną vartojamas, grįžtamojo poveikio, tiesioginis ir labai selektyvus veikliosios Xa faktoriaus srities inhibitorius. Jo antitromboziniam poveikiui pasireikšti nereikia antitrombino III. Apiksabanas slopina ir laisvąjį, ir krešulio sudėtyje esantį Xa faktorių bei protrombinazės aktyvumą. Apiksabanas tiesiogiai neveikia trombocitų agregacijos, tačiau netiesiogiai slopina trombino sužadintą trombocitų agregaciją. Slopindamas Xa faktorių apiksabanas apsaugo nuo trombino susidarymo ir trombo formavimosi. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad apiksabanas gyvūnų modeliuose pasižymi antitromboziniu poveikiu ir apsaugo nuo arterijų bei venų trombozės, jo skiriant tokiomis dozėmis, kurios nekeičia hemostazės.

#### Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis apiksabano poveikis atitinka jo veikimo mechanizmą (Xa faktoriaus slopinimą). Dėl Xa faktoriaus slopinimo, apiksabanas ilgina krešėjimo tyrimų rezultatų rodmenis, pavyzdžiui, protrombino laiką (PL), TNS ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiką (aDTL). Vartojant terapinę vaisto dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams. Vertinant farmakodinaminį apiksabano poveikį, šių tyrimų atlikinėti nerekomenduojama. Trombino susidarymo tyrime apiksabanas sumažino endogeninio trombino potencialą, trombino susidarymo žmogaus plazmoje rodiklį.

Apiksabano slopinamasis poveikis Xa faktoriaus aktyvumui taip pat nustatytas įrodžius Xa faktoriaus fermento aktyvumo sumažėjimą, naudojant daugelį prekyboje esančių Xa faktoriaus slopinimo tyrimo rinkinių, tačiau naudojant šiuos rinkinius gaunami rezultatai tarpusavyje skiriasi. Klinikinių tyrimų metu surinkti duomenys gauti tik atliekant *Rotachrom*<sup>®</sup> heparino chromogeninį tyrimą. Xa faktoriaus

slopinimas beveik tiesiniu linijiniu būdu priklauso nuo apiksabano koncentracijos plazmoje, ir šis poveikis būna stipriausias susidarius didžiausiai apiksabano koncentracijai plazmoje. Priklausomybė tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir Xa faktoriaus slopinimo yra apytikriai linijinė, skiriant įvairias apiksabano dozes.

3 lentelėje pateikiama kiekvienos indikacijos numanoma nusistovėjęsios pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas. Pacientų, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV), vartojusių apiksabaną insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, rezultatai rodo mažesnę nei 1,7 karto svyravimą esant didžiausiai ir mažiausiai vaistinio preparato koncentracijai. Pacientų, vartojusių apiksabaną GVT bei PE gydyti, ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai rezultatai rodo mažesnę nei 2,2 karto svyravimą esant didžiausiai ir mažiausiai vaistinio preparato koncentracijai.

**3 lentelė. Numanoma apiksabano nusistovėjęsios pusiausvyros koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas**

	Apiks. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apiks. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apiks. Xa faktoriaus slopinimo aktyvumo maks. (TV/ml)	Apiks. Xa faktoriaus slopinimo aktyvumo min. (TV/ml)
Mediana [5-oji, 95-oji procentilės]				
<i>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: VNPV</i>				
2,5 mg du kartus per parą*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg du kartus per parą	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTEt) profilaktika</i>				
2.5 mg du kartus per parą	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg du kartus per parą	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg du kartus per parą	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

\*Populiacija su koreguota doze pagal ARISTOTLE tyrimo 2 iš 3 dozės mažinimo kriterijus.

Nors gydant apiksabanu, jo ekspozicijos įprastai stebėti nereikia, gali būti naudinga atlikti poveikio Xa faktoriui kalibruotą, kiekybinį tyrimą išskirtinėmis aplinkybėmis, kai apiksabano ekspozicijos nustatymas gali padėti priimti klinikinius sprendimus, pavyzdžiui: perdozavimo ar neatidėliotųjų operacijų atvejais.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV)

Klinikinės programos (ARISTOTLE: apiksabanas, palyginti su varfarinu; AVERROES: apiksabanas, palyginti su ASR) metu į grupes atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti iš viso 23 799 pacientai, įskaitant 11 927, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti apiksabaną. Programa buvo suplanuota taip, kad parodytų apiksabano, vartojamo insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau papildomų rizikos veiksnių, pavyzdžiui:

- anksčiau patirtas insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP);
- amžius ≥ 75 metų;
- hipertenzija;
- cukrinis diabetas;

- simptomus sukeltantis širdies nepakankamumas ( $\geq$  II klasės pagal *NYHA*).

#### *ARISTOTLE* tyrimas

*ARISTOTLE* tyrimo metu iš viso 18 201 pacientui atsitiktiniu būdu buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas 5 mg apiksabano doze du kartus per parą (arba 2,5 mg doze du kartus per parą atrinktiems pacientams [4,7 %], žr. 4.2 skyrių) arba varfarinu (tikslinė *INR* kitimo sritis 2,0-3,0), pacientai vartojo tiriamąją veikliąją medžiagą vidutiniškai 20 mėnesių. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 69,1 metai, vidutinis *CHADS<sub>2</sub>* balas buvo 2,1 ir 18,9 % pacientų anksčiau buvo patyrę insultą arba PSIP.

Tyrimo duomenimis, vartojant apiksabaną, buvo pasiektas statistiškai reikšmingas svarbiausiosios vertinamosios baigties apsaugos nuo insulto (hemoraginio arba išeminio) ir sisteminės embolijos pranašumas (žr.4 lentelę), palyginti su varfarinu.

#### 4 lentelė. Veiksmingumo vertinamosios baigtys pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, *ARISTOTLE* tyrimo metu

	Apiksabanas N=9 120 n (% per metus)	Varfarinas N=9 081 n (% per metus)	Santykinė rizika (95% PI)	p- reikšmė
Insultas arba sisteminė embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Insultas				
Išeminis arba neapibūdintas	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemoraginis	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Sisteminė embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti varfariną, dalies, kai buvo pasiektos protrombino laiko terapinės ribos (ang. *time in therapeutic range* (TTR)) (*INR* 2-3) procentinė mediana buvo 66 %.

Nustatyta, kad apiksabanas sumažino insulto ir sisteminės embolijos atvejų skaičių, palyginti su varfarinu, esant bet kuriam nukrypimui nuo centrinio TTR. Didžiausios kvartilės nuo centrinio TTR santykinė rizika vartojant apiksabaną, palyginti su varfarinu, buvo 0,73 (95 % PI, 0,38, 1,40).

Buvo įvertintos pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys – stiprus kraujavimas ir mirtis, ištikusi dėl bet kurių priežasčių, pagal iš anksto nustatytą hierarchinę bandymų strategiją I tipo paklaidoms kontroliuoti tyrimų metu. Buvo pasiektas taip pat ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių – stipraus kraujavimo ir mirties, ištikusios dėl bet kurių priežasčių, statistiškai reikšmingas pranašumas (žr. 5 lentelę). Gerėjant *INR* stebėjimui, pastebėti apiksabano pranašumai, palyginti su varfarinu, mirties, ištikusios dėl bet kurių priežasčių, atžvilgiu buvo mažesni.

**5 lentelė. Antrinės vertinamosios baigtys pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, ARISTOTLE tyrimo metu**

	<b>Apiksabanas N = 9 088 n (% per metus)</b>	<b>Varfarinas N = 9 052 n (% per metus)</b>	<b>Santykinė rizika (95% PI)</b>	<b>p-reikšmė</b>
<b>Kraujavimo baigtys</b>				
Stiprus*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Mirtinas	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijinis	52 (0,33)	122 (0,80)		
Stiprus + KRNS†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Visi	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
<b>Kitos vertinamosios baigtys</b>				
Mirtis, ištikusi dėl bet kurių priežasčių	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Miokardo infarktas	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

\* Stiprus kraujavimas apibūdinamas pagal tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos (angl., *International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]*) kriterijus.

† Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis.

Bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis *ARISTOTLE* tyrimo metu vartojant apiksabaną buvo 1,8 %, o vartojant varfariną – 2,6 %.

Veiksmingumo rezultatai iš anksto apibūdintuose pogrupiuose, įskaitant pagal *CHADS<sub>2</sub>* balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko pirminius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtose tyrimo metu.

Stipraus kraujavimo iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš viršutinės VT dalies, kraujavimą iš apatinės VT dalies ir kraujavimą iš tiesiosios žarnos) pagal *ISTH* dažnis buvo 0,76 % per metus vartojant apiksabaną ir 0,86 % per metus vartojant varfariną.

Stipraus kraujavimo rezultatai iš anksto apibūdintuose pogrupiuose, įskaitant pagal *CHADS<sub>2</sub>* balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtose tyrimo metu.

#### *AVERROES* tyrimas

*AVERROES* tyrimo metu tyrėjams nusprendus, kad iš viso 5 598 pacientai netinkami gydyti VKA, jiems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 5 mg apiksabano doze du kartus per parą (arba 2,5 mg doze du kartus per parą atrinktiems pacientams [6,4 %], žr. 4.2 skyrių) arba ASR. Buvo skiriama vartoti vienkartinę ASR paros dozė tyrėjo nuožiūra: 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) arba 324 mg (6,6 %). Pacientai vartojo tiriamąją veikliąją medžiagą vidutiniškai 14 mėnesių. Vidutinis amžius buvo 69,9 metai, vidutinis *CHADS<sub>2</sub>* balas – 2,0 ir 13,6 % pacientų anksčiau buvo patyrę insultą arba PSIP.

Dažnos priežastys, dėl kurių netiko gydymas VKA, *AVERROES* tyrimo metu buvo negalėjimas / maža galimybė nustatyti *INR* reikiamais laiko intervalais (42,6 %), pacientas atsisakė gydymo VKA (37,4 %), *CHADS<sub>2</sub>* balas = 1 ir gydytojas nerekomendavo gydymo VKA (21,3 %), pacientas gali nedrausmingai laikytis VKA vaistinio preparato vartojimo nurodymų (15,0 %) ir bus sunku / tikėtina, kad bus sunku susisiekti su pacientu, prireikus neatidėliojant keisti dozę (11,7 %).

*AVERROES* tyrimas buvo nutrauktas anksčiau nei numatyta, remiantis nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto rekomendacija, gavus aiškius insulto ir sisteminės embolijos sumažėjimo įrodymus ir priimtinus saugumo duomenis.



Bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis *AVERROES* tyrimo metu vartojant apiksabaną buvo 1,5 %, o vartojant ASR – 1,3 %.

Šio tyrimo duomenimis, vartojant apiksabaną, buvo pasiektas statistiškai reikšmingas svarbiausiosios vertinamosios baigties apsaugos nuo insulto (hemoraginio, išeminio ar neapibūdinto) ar sisteminės embolijos pranašumas (žr. 6 lentelę), palyginti su ASR.

**6 lentelė. Svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigtys pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, *AVERROES* tyrimo metu**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 807 n (% per metus)	<b>ASR</b> N = 2 791 n (% per metus)	<b>Santykinė rizika</b> (95% PI)	<b>p-reikšmė</b>
Insultas ar sisteminė embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Insultas				
Išeminis ar neapibūdintas	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemoraginis	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Sisteminė embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Insultas, sisteminė embolija, MI arba mirtis, kurios priežastis – kraujagyslių sutrikimai *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Miokardo infarktas	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Mirtis, kurios priežastis – kraujagyslių sutrikimai	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Mirtis, ištikusiai dėl bet kurių priežasčių †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

\* Įvertinant pagal nuosekliąją bandymų strategiją, skirtą I tipo paklaidoms kontroliuoti tyrimų metu.

† Antrinė vertinamoji baigtis.

Statistiškai reikšmingų stipraus kraujavimo dažnio skirtumų vartojant apiksabaną ar ASR nebuvo (žr. 7 lentelę).

**7 lentelė. Kraujavimo reiškiniai pacientams, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, *AVERROES* tyrimo metu**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 798 n(% per metus)	<b>ASR</b> N = 2 780 n (% per metus)	<b>Santykinė rizika</b> (95% PI)	<b>p-reikšmė</b>
Stiprus*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Mirtinas, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranijinis, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Stiprus + KRNS†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Visi	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

\* Stiprus kraujavimas apibūdinamas pagal tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos (angl., *International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]*) kriterijus.

† Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis.

***Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir serga ŪKS ir (arba) kuriems atliekama PVAI***

Atvirajame atsitiktinių imčių, kontroliuojamame, 2 x 2 veiksmių modelio tyrime AUGUSTUS dalyvavo 4 614 VNPV patiriančių pacientų, kurie sirgo ŪKS (43 %) ir (arba) kuriems atlikta PVAI (56 %). Visiems pacientams skirtas bazinis gydymas P2Y12 inhibitoriumi (klopidogreliu: 90,3 %), pagal vietos sveikatos priežiūros standartą.

Pacientai per 14 dienų po ŪKS ir (arba) PVAI laikotarpį atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 5 mg apiksabano du kartus per parą (2,5 mg du kartus per parą, jeigu atitiko du arba daugiau dozės mažinimo kriterijų; 4,2 % vartojo mažesnę dozę) arba VKA, kartu skiriant ASR (81 mg vieną kartą per parą) arba placebo. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 69,9 metų; 94 % randomizuotų pacientų nustatytas >2 balų vertinimas pagal *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*, o 47 % nustatytas >3 balų vertinimas pagal *HAS-BLED*. Pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti VKA, laiko, kai vertės atitiko terapines ribas (*TTR*) (*INR* 2–3), proporcinė dalis siekė 56 %; laiko, kai vertės buvo mažesnės nei *TTR* – 32 %, o laiko, kai vertės buvo aukštesnės už *TTR* – 12 %.

Pagrindinis AUGUSTUS tyrimo tikslas buvo įvertinti saugumą, o pirminė vertinamoji baigtis – stiprus kraujavimas pagal *ISTH* arba *KRNS* kraujavimas. Palyginus apiksabaną su VKA, pirminė vertinamoji baigtis (stiprus kraujavimas pagal *ISTH* arba *KRNS* kraujavimas) 6-ąjį mėnesį nustatyta atitinkamai 241 (10,5 %) pacientui apiksabano grupėje ir 332 (14,7 %) pacientams VKA grupėje (SR = 0,69; 95 % PI: 0,58; 0,82; dvipusio kriterijaus  $p < 0,0001$ , rodanti ne prastesnį rezultatą, ir  $p < 0,0001$ , rodanti geresnį rezultatą). Vertinant VKA, papildomos pogrupių pagal *TTR* analizės parodė, kad didžiausias kraujavimų dažnis susijęs su žemiausios kvartilės *TTR*. Kraujavimų dažnis apiksabano ir didžiausio kvartilio *TTR* pogrupiuose buvo panašus.

Palyginus ASR su placebo, pirminė vertinamoji baigtis stiprus kraujavimas pagal *ISTH* arba *KRNS* kraujavimas 6-ąjį mėnesį nustatyta atitinkamai 367 (16,1 %) pacientams ASR grupėje ir 204 (9,0 %) pacientams placebo grupėje (SR = 1,88; 95 % PI: 1,58; 2,23; dvipusio kriterijaus  $p < 0,0001$ ).

Nagrinėjant konkrečiai, apiksabanu gydytų pacientų grupėje stiprus arba *KRNS* kraujavimas nustatytas atitinkamai 157 (13,7 %) pacientams, vartojusiems ASR, ir 84 (7,4 %) pacientams, vartojusiems placebo. VKA gydytų pacientų grupėje stiprus arba *KRNS* kraujavimas nustatytas atitinkamai 208 (18,5 %) pacientams, vartojusiems ASR, ir 122 (10,8 %) pacientams, vartojusiems placebo.

Kitokie gydymo poveikiai vertinti kaip antrinis tyrimo tikslas, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąsias baigtis.

Palyginus apiksabaną su VKA, sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba kartotinė hospitalizacija nustatyta atitinkamai 541 (23,5 %) pacientui apiksabano grupėje ir 632 (27,4 %) pacientams VKA grupėje. Sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba išeminis įvykis (insultas, miokardo infarktas, stento trombozė arba urgentinė revaskuliarizacija) nustatyta atitinkamai 170 (7,4 %) pacientų apiksabano grupėje ir 182 (7,9 %) pacientams VKA grupėje.

Palyginus ASR su placebo, sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba kartotinė hospitalizacija nustatyta atitinkamai 604 (26,2 %) pacientams ASR grupėje ir 569 (24,7 %) pacientams placebo grupėje. Sudėtinė vertinamoji baigtis mirtis arba išeminis įvykis (insultas, miokardo infarktas, stento trombozė arba urgentinė revaskuliarizacija) nustatyta atitinkamai 163 (7,1 %) pacientams ASR grupėje ir 189 (8,2 %) pacientams placebo grupėje.

#### Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Atvirajame daugiacentriame tyrime EMANATE dalyvavo 1500 pacientų, kuriems paskirta kardioversija dėl VNPV ir kurie anksčiau nesigydė per burną vartojamais antikoagulantais arba paskutinę jų dozę suvartojo mažiau kaip prieš 48 valandas. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 paskirti į apiksabano arba heparino ir (arba) VKA, vartojamų širdies ir kraujagyslių reiškinų profilaktikai, grupes. Elektrinė ir (arba) farmakologinė kardioversija atlikta suvartojus ne mažiau kaip 5 (penkias) 5 mg du kartus per parą apiksabano dozes (arba tam tikriems pacientams 2,5 mg du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių)) arba ne mažiau kaip po 2 valandų po 10 mg įsotinosios dozės (arba tam tikriems pacientams 5 mg įsotinosios dozės (žr. 4.2 skyrių)) suvartojimo, jeigu reikėjo kardioversiją atlikti anksčiau. Apiksabano grupėje įsotinamąją dozę gavo 342 pacientai (331 pacientas – 10 mg dozė ir 11 pacientų – 5 mg dozė).

Apiksabano grupėje insultų nebuvo (0 %) ( $n = 753$ ), o heparino ir (arba) VKA grupėje įvyko 6 (0,80 %) insultai ( $n = 747$ ; RS 0,00; 95 % PI 0,00; 0,64). Mirtis dėl įvairių priežasčių ištyko 2 pacientus (0,27 %) apiksabano grupėje ir 1 pacientą (0,13 %) heparino ir (arba) VKA grupėje. Apie sisteminės embolijos reiškinį pranešimų negauta.

Stipraus kraujavimo ir KRNS kraujavimo reiškiniai atitinkamai patyrė 3 (0,41 %) ir 11 (1,50 %) pacientų apiksabano grupėje, palyginti su 6 (0,83 %) ir 13 (1,80 %) pacientų heparino ir (arba) VKA grupėje.

Šis žvalgomas tyrimas parodė, kad veiksmingumas ir saugumas apiksabano ir heparino bei (arba) VKA grupėse, vaistinių preparatų skiriant prieš kardioversiją, panašūs.

#### GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTE) profilaktika

Klinikinė programa (AMPLIFY: apiksabanas, palyginti su enoksaparinu / varfarinu; AMPLIFY-EXT: apiksabanas, palyginti su placebo) buvo suplanuota taip, kad parodytų apiksabano veiksmingumą ir saugumą gydant GVT ir (arba) PE (AMPLIFY) ir kai po 6–12 mėnesių trukmės GVT ir (arba) PE gydymo antikoagulantais šis vaistinis preparatas skiriamas pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktikai (AMPLIFY-EXT). Abu šie tyrimai buvo atsitiktinės atrankos, paralelinių grupių, dvigubai koduoti ir tarptautiniai. Jie buvo atliekami su simptomine proksimaline GVT arba simptomine PE sergančiais pacientais. Visas pagrindines saugumo ir veiksmingumo vertinamąsias baigtis akluoju būdu išnagrinėjo nepriklausomas komitetas.

#### AMPLIFY tyrimas

Į AMPLIFY tyrimą atsitiktiniu būdu iš viso buvo atrinkti 5 395 pacientai, kurie buvo gydomi per burną vartojamu apiksabanu (7 dienas du kartus per parą po 10 mg, po to 6 mėnesius du kartus per parą po 5 mg) arba po oda skiriamu enoksaparinu (bent 5 dienas du kartus per parą po 1 mg/kg (tol, kol INR pasieks  $\geq 2$ )) ir 6 mėnesius per burną vartojamu varfarinu (tikslinis INR: 2,0–3,0).

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56,9 m. ir 89,8 % pacientų buvo patyrę neišprovokuotų VTE reiškinį. Pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti varfariną, vidutinis procentinis terapinio diapazono nustatymo laikas (INR 2,0–3,0) buvo 60,9. Nustatyta, kad apiksabanas sumažino pasikartojančių simptominių VTE reiškinį arba su VTE susijusios mirties atvejų skaičių, esant bet kuriam nukrypimui nuo centrinio TTR; didžiausios kvartilės nuo centrinio TTR santykinė rizika vartojant apiksabaną, palyginti su enoksaparinu / varfarinu, buvo 0,79 (95 % PI, 0,39, 1,61).

Šio tyrimo duomenys rodo, kad, vertinant pagal sudėtinę svarbiausią baigtį (t. y. pagal pripažintų pasikartojančių simptominių VTE reiškinį (nemirtinos GVT arba nemirtinos PE) arba su VTE susijusios mirties atvejų skaičių) gydymas enoksaparinu / varfarinu nebuvo pranašesnis už gydymą apiksabanu (žr. 8 lentelę).

**8 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai**

	<b>Apiksabanas N = 2 609 n (%)</b>	<b>Enoksaparinas / varfarinas N = 2 635 n (%)</b>	<b>Santykinė rizika (95 % PI)</b>
VTE arba su VTE susijusi mirtis	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
GVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Su VTE susijusi mirtis	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE arba su širdies ir kraujagyslių reiškiniais susijusi mirtis	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, su VTE susijusi mirtis arba stiprus kraujavimas	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

\*Rezultatai nebuvo blogesni nei enoksaparino / varfarino (p reikšmė < 0,0001)

VTE gydymo pradžioje apiksabanas pasižymėjo panašiu veiksmingumu tiek gydant PE sergančius pacientus [santykinė rizika 0,9; 95 % PI (0,5, 1,6)], tiek ir GVT sergančius pacientus [santykinė rizika 0,8; 95 % PI (0,5, 1,3)]. Veiksmingumo rezultatai pogrupiuose, atsižvelgiant į amžių, lytį, kūno masės indeksą (KMI), inkstų funkcijos būklę, PE indeksą, GVT trombo vietą ir tai, ar pacientas anksčiau buvo gydomas parenteriniu būdu vartojamu heparinu, iš esmės buvo panašūs.

Svarbiausioji saugumo vertinamoji baigtis buvo stiprus kraujavimas. Šio tyrimo duomenys rodo, kad svarbiausiosios vertinamosios baigties požiūriu apiksabanas buvo statistiškai pranašesnis už enoksapariną / varfariną [santykinė rizika 0,31, 95 % pasikliautinis intervalas (0,17, 0,55), p reikšmė < 0,0001] (žr. 9 lentelę).

**9 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai**

	<b>Apiksabanas</b> N = 2 676 n (%)	<b>Enoksaparinas / varfarinas</b> N = 2 689 n (%)	<b>Santykinė rizika</b> <b>(95 % PI)</b>
Stiprus	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Stiprus + KRNS	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Nestiprus	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Visi	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Palyginti su enoksaparinu / varfarinu grupe, pripažinto stipraus kraujavimo ir KRNS kraujavimo iš bet kurios anatominės vietos atvejų skaičius apiksabano grupėje paprastai buvo mažesnis. Pripažintas stiprus kraujavimas iš virškinimo trakto pagal ISTH pasireiškė 6 (0,2 %) apiksabanu gydytiems pacientams ir 17 (0,6 %) enoksaparinu / varfarinu gydytų pacientų.

#### AMPLIFY-EXT tyrimas

Į AMPLIFY-EXT tyrimą atsitiktiniu būdu iš viso buvo atrinkti 2 482 pacientai, kurie 12 mėnesių buvo gydomi per burną vartojamu apiksabanu (du kartus per parą po 2,5 mg arba du kartus per parą po 5 mg) arba placebo po to, kai buvo baigtas 6–12 mėnesių trukmės pirminis gydymas antikoaguliantais. Prieš pradėdami dalyvauti AMPLIFY-EXT tyrime 836 iš šių pacientų (33,7 %) dalyvavo AMPLIFY tyrime. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56,7 m. ir 91,7 % pacientų buvo patyrę neišprovokuotų VTE reiškinių.

Šio tyrimo duomenimis, vertinant pagal svarbiausiąją vertinamąją baigtį (simptominiai, pasikartojantys VTE reiškiniai (nemirtina GVT arba nemirtina PE) arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties), abi apiksabano dozės buvo statistiškai pranašesnės už placebo (žr. 10 lentelę).

**10 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai**

	<b>Apiksaba- nas</b>	<b>Apiksaba- nas</b>	<b>Placebas</b> N = 829	<b>Santykinė rizika (95 % PI)</b>	
	<b>2,5 mg</b> N = 840	<b>5,0 mg</b> N = 813		<b>2,5 mg apiks. plg. su placebo</b>	<b>5,0 mg apiks. plg. su placebo</b>
	n (%)				
Pasikartojan-tys VTE reiškiniai arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>‡</sup>
GVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		

	Apiksaba- nas	Apiksaba- nas	Placebas	Santykinė rizika (95 % PI)	
	2,5 mg N = 840	5,0 mg N = 813	N = 829	2,5 mg apiks. plg. su placebo	5,0 mg apiks. plg. su placebo
	n (%)				
Mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Pasikartojan-tys VTE reiškiniai arba su VTE susijusi mirtis	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Pasikartojan-tys VTE reiškiniai arba su širdies ir kraujagyslių reiškiniais susijusi mirtis	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Nemirtina GVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Nemirtina PE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Su VTE susijusi mirtis	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

‡ p vertė < 0,0001

\* Jei pacientui pasireiškė daugiau nei vienas sudėtinei vertinamajai baigčiai priskiriamas reiškinys, pranešama tik apie pirmąjį reiškinį (pvz., jei tiriamasis iš pradžių patyrė GVT, o vėliau – PE, pranešama tik apie GVT).

† Kai kuriems tiriamiesiems gali pasireikšti daugiau nei vienas reiškinys ir jie gali būti pateikti abiejose klasifikacijose.

Apiksabano veiksmingumas VTE pasikartojimo profilaktikai išliko panašus visuose pogrupiuose, įskaitant pagal amžių, lytį, KMI ir inkstų funkciją sudarytus pogrupius.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo stiprus kraujavimas gydymo laikotarpiu. Šio tyrimo duomenys rodo, kad stipraus kraujavimo dažnis abiejų apiksabano dozių grupėse statistiškai nesiskyrė nuo to, kuris pasireiškė placebo grupėje. Tarp tų, kurie du kartus per parą vartojo po 2,5 mg apiksabano ir placebo grupės nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingų stipraus kraujavimo + KRNS, nestipraus kraujavimo ir visų kraujavimų dažnio skirtumų (žr. 11 lentelę).

#### 11 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai

	Apiksaba- nas	Apiksaba- nas	Placebas	Santykinė rizika (95 % PI)	
	2,5 mg N = 840	5,0 mg N = 811	N = 826	2,5 mg apiks. plg. su placebo	5,0 mg apiks. plg. su placebo
	n (%)				
Stiprus	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Stiprus + KRNS	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Nestiprus	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Visi	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Pripažintas stiprus kraujavimas iš virškinimo trakto pagal ISTH pasireiškė 1 (0,1 %) pacientui, vartojusiam po 5 mg apiksabano du kartus per parą, nepasireiškė nei vienam po 2,5 mg apiksabano du kartus per parą vartojusiam pacientui ir pasireiškė 1 (0,1 %) placebo gydytam pacientui.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Eliquis tyrimų rezultatus su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, kuriems pasireiškia venų ar arterijų embolija arba trombozė (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbicija

Iki 10 mg apiksabano dozių absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %. Apiksabanas greitai absorbuojamas, o didžiausia jo koncentracija ( $C_{max}$ ) susidaro praėjus 3-4 valandoms po tabletės išgėrimo. Vartojant 10 mg apiksabano dozę su maistu, vaisto  $AUC$  ir  $C_{max}$  nekinta. Apiksabano galima vartoti valgant arba be maisto.

Per burną vartojant iki 10 mg apiksabano dozes, vaisto farmakokinetika yra linijinė, ir didinant dozę, proporcingai didėja ekspozicija. Vartojant 25 mg ir didesnes apiksabano dozes, gaunama dėl susiskaidymo ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu. Apiksabano ekspozicijos rodiklių kintamumas yra nedidelis ar vidutinis, t. y., kintamumas tam pačiam pacientui ir tarp pacientų (CV %) yra atitinkamai maždaug 20 % ir 30 %.

Per burną vartojant 10 mg apiksabano dozę, geriant 2 sutrintas tabletes po 5 mg, ištirpintas 30 ml vandens, ekspozicija buvo panaši, kaip ir per burną vartojant 2 nesmulkintas tabletes po 5 mg. Per burną vartojant 10 mg apiksabano dozę, sutrynus 2 tabletes po 5 mg ir sumaišius su 30 g obuolių tyrės,  $C_{max}$  ir  $AUC$  buvo atitinkamai 21 % ir 16 % mažesni nei vartojant 2 nesmulkintas tabletes po 5 mg. Ekspozicijos sumažėjimas nebuvo laikomas klinikiškai reikšmingu.

Vartojant sutrintą 5 mg apiksabano tabletę, ištirpintą 60 ml G5W, pro nazogastrinį zondą, ekspozicija buvo panaši, kaip ir kituose klinikiškuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, kurie per burną vartojo vienkartinę dozę - 5 mg apiksabano tabletę.

Numatant dozei proporcingą apiksabano farmakokinetines savybes, atliktų tyrimų biologinio prieinamumo rezultatai taikomi mažesnėms apiksabano dozėms.

### Pasiskirstymas

Prie žmogaus plazmos baltymų jungiasi apytiksliai 87 % vaistinio preparato. Pasiskirstymo tūris ( $V_{ss}$ ) yra maždaug 21 litras.

### Biotransformacija ir eliminacija

Apiksabanas šalinamas daugeliu būdų. Maždaug 25 % žmogaus suvartotos apiksabano dozės šalinama metabolitų pavidalu, o daugelis jų nustatoma išmatose. Apiksabano ekskrecija pro inkstus sudaro maždaug 27 % bendrojo klirensa. Klinikinių ir ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad preparatas papildomai šalinamas atitinkamai su tulžimi ir tiesioginės ekskrecijos žarnyne būdu.

Bendrasis apiksabano klirensas yra apie 3,3 l/val., o jo pusinės eliminacijos laikotarpis – maždaug 12 valandų.

Svarbiausieji biotransformacijos būdai yra O-demetilimas ir 3-oksopiperidinilo dalies hidrosilimas. Apiksabanas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A4/5 izofermentams, o CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2J2 izofermentai turi nedaug įtakos. Svarbiausias su veikliosios medžiagos poveikiu susijęs žmogaus kraujo plazmoje nustatomas komponentas yra nepakitęs apiksabanas, o veiklių kraujo apykaitoje esančių metabolitų nenustatoma. Apiksabanas yra pernašos baltymų P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas.

## Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) nustatytos didesnės vaistinio preparato koncentracijos plazmoje, palyginti su jaunesniais asmenimis, vidutiniai  $AUC$  yra maždaug 32 % didesni, o  $C_{max}$  nesiskiria.

## Inkstų funkcijos sutrikimas

Sutrikusi inkstų funkcija neįtakoja didžiausios apiksabano koncentracijos rodiklio. Vertinant kreatinino klirensą rodikliu, nustatyta su sumažėjusia inkstų funkcija susijusi padidėjusi apiksabano ekspozicija. Pacientams, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas 15-29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, apiksabano koncentracijos plazmoje ( $AUC$  rodikliai) padidėjo, atitinkamai, 16 %, 29 % ir 44 %, lyginant su asmenimis, kuriems kreatinino klirensas buvo normalus. Inkstų funkcijos sutrikimas neturi akivaizdžios įtakos ryšiui tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir  $X_a$  faktoriaus slopinimo.

Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), apiksabano  $AUC$  padidėjo 36 %, kai vienkartinė 5 mg apiksabano dozė buvo skiriama iš karto po hemodializės, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Hemodializę pradėjus praėjus dviem valandoms po vienkartinės 5 mg apiksabano dozės, apiksabano  $AUC$  sumažėjo 14 % šiems GSIL sergantiems pacientams, atitinkamai apiksabano dializės klirensas buvo 18 ml/min. Todėl hemodializė nėra veiksminga priemonė perdozavus apiksabano.

## Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimo metu lyginant vaisto poveikį 8 asmenims, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, įvertintas 5 balais ( $n = 6$ ) ir 6 balais ( $n = 2$ ), 8 asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, įvertintas 7 balais ( $n = 6$ ) ir 8 balais ( $n = 2$ ), bei 16 sveikų kontrolinių asmenų, nustatyta, kad vienkartinės 5 mg apiksabano dozės farmakokinetikos ir farmakodinamikos rodikliai asmenims, kuriems buvo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakito. Asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveikiems asmenims nustatyti  $X_a$  faktoriaus aktyvumo ir TNS rodiklių pokyčiai buvo panašūs.

## Lytis

Apiksabano ekspozicija yra maždaug 18 % didesnė moterims nei vyrams.

## Etninės grupės ir rasė

I fazės tyrimų rezultatai neparodė pastebimo apiksabano farmakokinetikos rodiklių skirtumo baltaodžiams, azijiečiams ir juodaodžiams tiriamiesiems asmenims. Populiacijos farmakokinetikos rodiklių pacientams, kuriems buvo skiriama apiksabano, analizės duomenys paprastai buvo panašūs į I fazės tyrimų rezultatus.

## Kūno masė

Pacientams, kurių kūno masė  $> 120$  kg, nustatyta maždaug 30 % mažesnė apiksabano ekspozicija, o pacientams, kurių kūno masė  $< 50$  kg – maždaug 30 % didesnė ekspozicija, lyginant su vaisto ekspozicija asmenims, kurių kūno masė buvo 65-85 kg.

## Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK / FD) ryšys tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir keletu FD vertinamųjų baigčių ( $X_a$  faktoriaus slopinimo, TNS, PL, aDTL) buvo vertinamas skiriant įvairias vaistinio preparato dozes (0,5-50 mg). Ryšys tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir

Xa faktoriaus slopinimo buvo geriausiai apibūdintas tiesiniu modeliu. Pacientams nustatytas FK / FD ryšys buvo panašus į sveikiems asmenims nustatytą FK / FD ryšį.

### **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir embriono bei vaisiaus ir jauniklių vystymuisi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, svarbiausi stebėti preparato sukeliama reiškiniai buvo susiję su farmakodinaminio apiksabano poveikiu kraujo krešėjimo rodikliams. Toksinio poveikio tyrimų duomenimis, nustatytas nedaug padidėjęs polinkis kraujuoti arba tokio padidėjimo visai nenustatyta. Tačiau šiuos duomenis interpretuoti ekstrapoliuojant žmonėms reikėtų atsargiai, kadangi toks nustatytas poveikis gali būti susijęs su iiklinikinių tyrimų metu naudotų gyvūnų rūšių mažesniu jautrumu preparatui, lyginant su žmonėmis.

Tyrimų su žiurkėmis metu nustatytas didelis apiksabano koncentracijos piene ir koncentracijos patelės plazmoje santykis ( $C_{max}$  rodiklis maždaug 8,  $AUC$  rodiklis maždaug 30), galimai susijęs su aktyviu vaistinio preparato transportu į žiurkių pieną.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Laktozė  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelė

Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (E464)  
Titano dioksidas (E171)  
Triacetinas  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio – PVC/PVdC lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėse yra 14, 20, 28, 56, 60, 168 arba 200 plėvele dengtų tablečių.



Aliuminio – PVC/PVdC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 100 x 1 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. gegužės 18 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. sausio 11 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni, (FR)  
Italija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vokietija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, kurie, kaip tikimasi, gali skirti apiksabaną, būtų pateikta ši mokomoji medžiaga:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vaistinio preparato skyrimo gairės;
- paciento išpėjamoji kortelė.

Vaistinio preparato skyrimo gairių pagrindiniai elementai:

- išsami informacija apie pacientų populiacijas, kuriose gali būti didesnė kraujavimo rizika;
- dozių ir vartojimo rekomendacijos skirtingoms indikacijoms;
- rekomendacijos, kaip keisti dozę rizikos grupės pacientams, įskaitant pacientus kuriems yra inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas;
- gydymo Eliquis keitimo į kitokį gydymą arba kitokio gydymo keitimas į gydymą Eliquis gairės;
- chirurginio gydymo arba invazinių procedūrų bei trumpalaikio gydymo nutraukimo gairės;
- perdozavimo ir kraujavimo gydymas;
- krešėjimo mėginių naudojimas ir jų duomenų interpretavimas;
- kad būtina visus pacientus aprūpinti paciento išpėjamąja kortele ir juos informuoti apie:
  - kraujavimo požymius bei simptomus ir kada jie turėtų kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą;
  - komplikacijų gydymo reikšmę;
  - kad būtina visą laiką turėti kartu paciento išpėjamąją kortelę;
  - kad būtina pranešti sveikatos priežiūros specialistams, jog vartoja Eliquis, jeigu jiems būtinas koks nors chirurginis gydymas arba invazinė procedūra.

Paciento išpėjamosios kortelės pagrindiniai elementai:

- kraujavimo požymiai bei simptomai ir kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus;
- nurodymų laikymosi reikšmė;
- kad būtina visą laiką turėti kartu paciento išpėjamąją kortelę;
- kad būtina pranešti sveikatos priežiūros specialistams, jog vartoja Eliquis, jeigu jiems būtinas koks nors chirurginis gydymas arba invazinė procedūra.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**2,5 mg KARTONO DĖŽUTĖ**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eliquis 2,5 mg plėvele dengtos tabletės  
apiksabanas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg apiksabano.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės ir natrio. Išsamesnės informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių  
20 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių  
60 x 1 plėvele dengta tabletė  
100 x1 plėvele dengta tabletė  
168 plėvele dengtos tabletės  
200 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Eliquis 2,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**2,5 mg LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eliquis 2,5 mg tabletės  
apiksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**2,5 mg LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (Simbolis)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eliquis 2,5 mg tabletės  
apiksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

saulės simbolis  
mėnulio simbolis

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**5 mg KARTONO DĖŽUTĖ**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eliquis 5 mg plėvele dengtos tabletės  
apiksabanas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg apiksabano.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės ir natrio. Išsamesnės informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių  
20 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengta tabletė  
168 plėvele dengtos tabletės  
200 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Eliquis 5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**5 mg LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eliquis 5 mg tabletės  
apiksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**

## PACIENTO ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ

**Eliquis (apiksabanas)**

**Paciento įspėjamoji kortelė**

**Visada turėkite su savimi šią kortelę**

**Parodykite šią kortelę vaistininkui, odontologui ar sveikatos priežiūros specialistui, kuris Jus gydo.**

**Aš gydausi antikoagulantų grupės vaistu Eliquis (apiksabanu), kuris padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.**

**Prašome užpildykite šį skyrių arba paprašykite užpildyti gydytojo**

Paciento vardas:

Gimimo data:

Indikacija:

Dozavimas: mg du kartus per parą

Gydytojo vardas:

Gydytojo telefono numeris:

### **Informacija pacientams**

- Reguliariai vartokite Eliquis kaip nurodyta. Jeigu praleidote dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite, o toliau vartokite vaistą pagal dozavimo planą
- Nenutraukite Eliquis vartojimo nepasitarę su gydytoju, nes kiltų insulto ar kitokių komplikacijų rizika
- Eliquis mažina kraujo krešėjimą. Tačiau dėl to gali padidėti kraujavimo rizika
- Kraujavimo požymiai ir simptomai yra mėlynių atsiradimas ar kraujavimas po oda, deguto spalvos išmatos, kraujas šlapime, kraujavimas iš nosies, galvos svaigimas, nuovargis, blyškumas ar silpnumas, staigus stiprus galvos skausmas, atkosėjimas krauju ar kraujo išvėmimas.
- Jeigu pasireiškia kraujavimas, kuris nenustoja savaime, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**
- Jeigu reikia chirurginės operacijos arba bet kokios invazinės procedūros, informuokite gydantįjį gydytoją, kad vartojate Eliquis.

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

### **Informacija sveikatos priežiūros specialistams**

- Eliquis (apiksabanas) yra geriamasis antikoaguliantas, kuris veikia tiesiogiai selektyviai slopindamas Xa faktorių
- Eliquis gali didinti kraujavimo riziką. Pasireiškus stipriam kraujavimui, Eliquis vartojimą reikia nedelsiant nutraukti
- Gydant Eliquis, įprastai stebėti ekspozicijos nereikia. Kalibruotas kiekybinis anti-Xa faktoriaus mėginys gali būti naudingas išskirtinėmis aplinkybėmis, pavyzdžiui, perdozavimo ir neatidėliotinos operacijos atvejais (protrombino laiko (PL), *INR* ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL) krešėjimo mėginių atlikti nerekomenduojama)- žr. PCS.
- Yra vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinantį poveikį Xa faktoriui.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Eliquis 2,5 mg plėvele dengtos tabletės apiksabanas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eliquis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eliquis
3. Kaip vartoti Eliquis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eliquis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Eliquis ir kam jis vartojamas

Eliquis sudėtyje yra veikliosios medžiagos apiksabano, kuris priklauso antikoaguliantais vadinamų vaistų grupei. Šis vaistas blokuoja Xa faktorių, kuris yra svarbus kraujo krešėjimo veiksnys, ir tokiu būdu padeda apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Eliquis vartojamas suaugusiesiems:

- kad nesusiformuotų kraujo krešuliai (apsaugoti nuo giliųjų venų trombozės [GVT]) po klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijų. Po klubo arba kelio sąnario operacijos Jums gali būti didesnis pavojus kojų venose susidaryti kraujo krešuliams. Tai gali sukelti kojų patinimą su skausmu arba be jo. Jeigu kraujo krešulys juda iš kojų į plaučius, jis gali sutrikdyti kraujotaką plaučiuose ir sukelti dusulį su krūtinės ląstos skausmu arba be jo. Ši būklė (plaučių embolija) gali lemti pavojų gyvybei, ir dėl jos gali reikėti skubios medicinos pagalbos;
- kad nesusiformuotų kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai (pasireiškia prieširdžių virpėjimas) ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys. Kraujo krešuliai gali atsipalaiduoti, kraujagyslėmis nukeliauti į smegenis ir sukelti insultą arba nukeliauti į kitus organus ir sutrikdyti normalų šių organų aprūpinimą krauju (tokia būklė dar vadinama sisteminė embolija). Insultas gali kelti pavojų gyvybei ir dėl to gali prireikti neatidėliotinos medicinos pagalbos;
- kraujo krešuliams kojų venose (giliųjų venų trombozei) bei plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijai) gydyti ir apsaugoti, kad vėl nesusidarytų kraujo krešulių kojose ir (arba) plaučiuose.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Eliquis

##### Eliquis vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** apiksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu **smarkiai kraujuojate**;



- jeigu sergate **kokio nors organo liga**, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz.: **aktyvi arba neseniai buvusi** skrandžio arba žarnų **opa, neseniai pasireiškęs kraujavimas į galvos smegenis**);
- jeigu sergate **kepenų liga**, dėl kurios padidėja kraujavimo rizika (dėl kepenų ligos pasireiškia koaguliopatija);
- jeigu **vartojate vaistų, kurie neleidžia kraujui krešėti** (pvz., varfariną, rivaroksabaną, dabigatraną arba hepariną), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais arba yra veninis arba arterinis kateteris ir heparinas leidžiamas per šį kateterį jo praeinamumui palaikyti, arba jeigu į kraujagyslę įstatytas zondas (kateterinė abliacija) gydyti nereguliarų širdies ritmą (aritmiją).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu Jums yra kuri nors iš toliau išvardytų būklių:

- **padidėjęs kraujavimo pavojus**, pavyzdžiui:
  - **krešėjimo sutrikimas**, įskaitant būkles, dėl kurių sumažėja trombocitų aktyvumas;
  - **labai padidėjęs kraujospūdis**, kuris nereguliuojamas skiriant gydymą vaistais;
  - esate vyresni kaip 75 metų;
  - sveriate 60 kg arba mažiau
- **sunki inkstų liga arba jeigu Jums atliekamos dializės**;
- **kepenų sutrikimas arba anksčiau buvo kepenų veiklos sutrikimų**;
  - Šis vaistas bus atsargiai skiriamas pacientams, kuriems bus nustatyta kepenų veiklos sutrikimo požymių;
- **į Jūsų stuburą yra įvestas vamzdelis (kateteris) arba buvo švirkščiamas vaistų** (nejautrai sukelti arba skausmui malšinti); šiuo atveju gydytojas nurodys Jums vartoti šį vaistą po kateterio pašalinimo praėjus 5 valandoms ar daugiau;
- Jums **protezuoti širdies vožtuvai**;
- jei gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus arba jei numatoma skirti kitą gydymą ar atlikti chirurginę operaciją kraujo krešuliui iš plaučių pašalinti.

Vartojant Eliquis, atsargumo priemonių reikia, jeigu:

- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu Jums prireiks chirurginės operacijos arba procedūros, dėl kurios gali pasireikšti kraujavimas, Jūsų gydytojas gali paprašyti, kad laikinai neilgam nutrauktumėte šio vaisto vartojimą. Jeigu abejojate, ar procedūra gali sukelti kraujavimą, klauskite gydytojo.

### Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

### Kiti vaistai ir Eliquis

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Kai kurie vaistai gali stiprinti Eliquis poveikį, o kiti vaistai gali jį silpninti. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Eliquis šių vaistų vartojimo metu ir kaip atidžiai stebėti Jūsų būklę.

Toliau išvardyti vaistai gali stiprinti Eliquis poveikį ir didinti nepageidaujamo kraujavimo galimybę:

- kai kurie **vaistai grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti** (pvz., ketokonazolas ir kt.);
- kai kurie **priešvirusiniai vaistai nuo ŽIV ar AIDS** (pvz., ritonaviras);
- kiti **kraujo krešėjimui mažinti vartojami vaistai** (pvz., enoksaparinas ir kt.);
- **vaistai nuo uždegimo ar skausmo** (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar naproksenas). Ypač, esate vyresni kaip 75 metų ir vartojate acetilsalicilo rūgštį, Jums gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;

- **padidėjusiam kraujospūdžiui ar širdies sutrikimams gydyti vartojami vaistai** (pvz., diltiazemas);
- **antidepresantai, vadinamieji selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai.**

Toliau išvardyti vaistai gali silpninti Eliquis gebėjimą apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo:

- **nuo epilepsijos ar traukulių pasireiškimo apsaugantys vaistai** (pvz., fenitoinas ir kt.);
- **jonažolės preparatai** (depresijai lengvinti vartojami augaliniai papildai);
- **tuberkuliozei ar kitoms infekcijoms gydyti vartojami vaistai** (pvz., rifampicinas).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Eliquis poveikis nėštumo eigai ir negimusiam kūdikiui nežinomas. Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima. Jeigu šio vaisto vartojimo metu pastotumėte, **nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.**

Nežinoma, ar Eliquis išsiskiria į motinos pieną. Prieš vartojant šį vaistą žindymo metu, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja. Jie Jums patars, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti šio vaisto vartojimą arba nepradėti jo vartoti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nenustatyta, kad Eliquis trikdytų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Eliquis**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Dozė**

Nurykite tabletę užsigerdami vandeniu. Eliquis galima vartoti valgant arba be maisto.

Stenkitės tabletes vartoti kasdien tuo pačiu laiku, kad būtų pasiektas geriausias gydomas poveikis.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, su gydytoju aptarkite kitus būdus, kaip išgerti Eliquis. Tabletę galima sutrinti ir sumaišyti su vandeniu, arba 5 % gliukozės tirpalu, arba obuolių sultimis, arba obuolių tyre ir ją iš karto išgerti.

### **Nurodymai, kaip sutrinti:**

- Sutrinkite tabletes grūstuvu ir grūstuve.
- Atsargiai išberkite visus miltelius į tinkamą indą ir sumaišykite su nedideliu kiekiu, pvz., 30 ml (2 valgomaisiais šaukštais) vandens ar vienu iš kitų pirmiau nurodytų skysčių, padarydami mišinį.
- Išgerkite mišinį.
- Paskalaukite grūstuvą ir grūstuvę, kurią naudojote, nedideliu kiekiu vandens ar kito skysčio (pvz., 30 ml) ir jį išgerkite.

Jeigu reikia, gydytojas gali paskirti vartoti sutrintą Eliquis tabletę, ištirpintą 60 ml vandens arba 5 % gliukozės tirpale, pro nazogastrinį (nosies-skrandžio) vamzdelį.

## **Eliquis vartokite pagal rekomendacijas tokiomis aplinkybėmis**

Kad negalėtų susiformuoti kraujo krešuliai po klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijų.  
Rekomenduojama dozė yra po vieną 2,5 mg Eliquis tabletę du kartus per parą, pavyzdžiui, vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.  
Pirmąją tabletę turite išgerti praėjus 12-24 valandoms po atliktos operacijos.

Jeigu Jums atlikta didelė **klubo sąnario** operacija, tabletes paprastai reikės vartoti 32-38 dienas.  
Jeigu Jums atlikta didelė **kelio sąnario** operacija, tabletes paprastai reikės vartoti 10-14 dienų.

Kad negalėtų susiformuoti kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys  
Rekomenduojama dozė yra po vieną **5 mg** Eliquis tabletę du kartus per parą.

Rekomenduojama dozė yra po vieną **2,5 mg** Eliquis tabletę du kartus per parą, jeigu

- yra **labai susilpnėjusi inkstų funkcija;**
- yra **dvi arba daugiau iš toliau išvardytų aplinkybių:**
  - Jūsų kraujo tyrimų rodmenys rodo blogą inkstų funkciją (kreatinino koncentracija serume yra 1,5 mg/dl [133 mikromoliai/l] arba didesnė);
  - esate 80 metų arba vyresni;
  - sveriate 60 kg arba mažiau.

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare. Gydytojas nuspręs, kaip ilgai turite tęsti gydymą.

### Kraujo krešuliams kojų venose ir plaučių kraujagyslėse gydyti

Rekomenduojama dozė pirmąsias 7 dienas yra po **dvi Eliquis 5 mg tabletes** du kartus per parą, pavyzdžiui: dvi tabletes reikia vartoti ryte, o kitas dvi – vakare.

Po 7 dienų rekomenduojama dozė yra po **vieną Eliquis 5 mg tabletę** du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

### Kad užbaigus 6 mėnesių gydymą vėl nesusidarytų krešulių

Rekomenduojama dozė yra po vieną Eliquis **2,5 mg** tabletę du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

Gydytojas nuspręs, kaip ilgai turite tęsti gydymą.

## **Jūsų gydytojas gali keisti gydymą antikoaguliantais taip, kaip nurodyta toliau**

### • *Gydymą Eliquis keičiant į gydymą antikoaguliantais*

Nutraukite Eliquis vartojimą. Pradėkite gydymą antikoaguliantais (pvz., heparinu) tuo laiku, kada turėtumėte išgerti kitą tabletę.

### • *Gydymą antikoaguliantais keičiant į gydymą Eliquis*

Nutraukite antikoaguliantų vartojimą. Pradėkite gydymą Eliquis tuo laiku, kada turėtumėte vartoti kitą antikoagulianto dozę, o toliau vartokite vaistą įprastai.

### • *Gydymą antikoaguliantu, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto (pvz., varfarino) keičiant į gydymą Eliquis*

Nutraukite vaisto, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto, vartojimą. Gydytojas turės matuoti kraujo rodmenis ir nurodys Jums, kada pradėti vartoti Eliquis.

### • *Gydymą Eliquis keičiant į gydymą antikoaguliantu, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto (pvz., varfarino)*

Jeigu gydytojas nurodė Jums, kad pradėtumėte vartoti vaistą, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto, toliau gerkite Eliquis ne trumpiau kaip 2 dienas po to, kai išgersite pirmąją vaisto, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto, dozę. Gydytojas turės matuoti kraujo rodmenis ir nurodys Jums, kada baigti vartoti Eliquis.

### **Pacientai, kuriems atliekama kardioversija**

Jeigu Jūsų širdis plaka netinkamai ir reikia atstatyti jos normalų ritmą taikant kardioversija vadinamą procedūrą, vartokite šį vaistą taip, kaip nurodė gydytojas, siekiant išvengti krešulių susidarymo galvos smegenų ir kitose kraujagyslėse Jūsų kūne.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Eliquis dozę?**

Jeigu pavartojote didesnę šio vaisto dozę nei buvo paskirta, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, net jeigu joje nebeliko tablečių.

Jeigu pavartojote didesnę Eliquis dozę nei buvo rekomenduota, Jums gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus. Jeigu pasireikštų kraujavimas, gali reikėti atlikti chirurginę operaciją, perpilti kraują arba skirti vaistų, galinčių panaikinti slopinantį poveikį Xa faktoriui.

### **Pamiršus pavartoti Eliquis**

- Išgerkite dozę iš karto prisiminę ir:
  - kitą Eliquis dozę gerkite įprastu laiku,
  - o vėliau vaistą vartokite įprastai.

**Jeigu abejojate, ką daryti, arba pamiršote pavartoti daugiau nei vieną dozę, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.**

### **Nustojus vartoti Eliquis**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, kadangi per anksti nutraukus vaisto vartojimą, gali būti didesnis kraujo krešulio susidarymo pavojus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Eliquis gali būti vartojamas esant trims skirtingoms būklėms. Kiekvienos šių būklių atveju žinomas skirtingas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia skirtingu dažnumu, todėl išvardytas atskirai toliau. Dažniausiai pasireiškęs bendrasis šio vaisto šalutinis poveikis visų šių būklių atveju buvo kraujavimas, kuris gali kelti pavojų gyvybei ir dėl jo gali prireikti neatidėliotinos medicinos pagalbos.

Toliau išvardytas žinomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Eliquis, kad nesusiformuotų kraujo krešuliai po klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijų.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 )**

- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Kraujavimas, įskaitant:
  - mėlynių susidarymą ir patinimą;
- Pykinimas (šleikštulys).

### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100 )**

- Sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas).
- Kraujavimas:
  - pasireiškiantis po operacijos, t. y. kraujosruvų susidarymas ir patinimas, kraujo ar skysčio išskyros iš chirurginės žaizdos, pjūvio vietos (žaizdos sekrecija) ar injekcijos vietos;
  - iš skrandžio, žarnyno ar ryškaus (raudono) kraujo atsiradimas išmatose;
  - kraujas šlapime;
  - iš nosies;
  - iš makšties;
- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar padažnėti širdies susitraukimų ritmas;

- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - sutrikusią kepenų veiklą;
  - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą;
  - padidėjusį bilirubino kiekį (tai raudonųjų kraujo ląstelių irimo produktas, kuris gali sukelti odos ir akių pageltimą).
- Niežulys.

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000 )**

- Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą bei apsunkintą kvėpavimą. Jeigu pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
- Kraujavimas:
  - į raumenis;
  - akyje;
  - iš dantenų ar atkosėjimas krauju;
  - iš tiesiosios žarnos;
- Plaukų slinkimas.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Kraujavimas:
  - į galvos arba nugaros smegenis;
  - plaučiuose arba ryklėje (gerklėje);
  - burnoje;
  - į pilvo ertmę arba į aplink pilvo ertmę esančią ertmę;
  - iš hemoroidų (tiesiosios žarnos venų mazginių išsiplėtimų);
  - laboratoriniais tyrimais nustatomas kraujas išmatose arba šlapime;
- Odos išbėrimas, dėl kurio gali susidaryti pūslės arba dėmės, atrodančios kaip maži taikiniai (tamsus taškas viduryje, apjuostas šviesesniu apskritimu su tamsiu išoriniu žiedu; toks išbėrimas vadinamas daugiaforme raudone).
- Kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba ryškios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po odos paviršiumi arba mėlynės (kraujosruvos).

Toliau išvardytas žinomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Eliquis, kad nesusiformuotų kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 )**

- Kraujavimas, įskaitant:
  - į akis;
  - iš skrandžio arba žarnų, iš tiesiosios žarnos;
  - kraujas šlapime;
  - kraujavimą iš nosies;
  - kraujavimą iš dantenų;
  - mėlynių atsiradimą ir patinimą;
- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar padažnėti širdies susitraukimų ritmas;
- Pykinimas (šleikštulys);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - padidėjusį gama gliutamiltransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100 )**

- Kraujavimas:
  - kraujavimą į galvos arba nugaros smegenis;
  - kraujavimą iš burnos arba kraują atkosėtuose skrepliuose;
  - kraujavimą pilve arba iš makšties;
  - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimą išmatose;

- po operacijos pasireiškiantį kraujavimą, įskaitant mėlynės (kraujosruvos) ir patinimą, kraujo ar skysčio išskyras iš chirurginės žaizdos (pjūvio) vietos (žaizdos sekreciją) arba injekcijos vietų;
- iš hemoroidų;
- laboratoriniais tyrimais nustatomas kraujas išmatose arba šlapime;
- Sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - sutrikusią kepenų funkciją;
  - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą kraujyje;
  - padidėjusį bilirubino kiekį (tai raudonųjų kraujo ląstelių irimo produktas, kuris gali sukelti odos ir akių pageltimą);
- Odos išbėrimas;
- Niežulys;
- Plaukų slinkimas;
- Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000 )**

- Kraujavimas:
  - iš plaučių arba gerklės;
  - į aplink pilvo ertmę esančią ertmę;
  - į raumenis.

#### **Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 000)**

- Odos išbėrimas, dėl kurio gali susidaryti pūslės arba dėmės, atrodančios kaip maži taikiniai (tamsus taškas viduryje, apjuostas šviesesniu apskritimu su tamsiu išoriniu žiedu; toks išbėrimas vadinamas daugiaforme raudone).

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba ryškios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po odos paviršiumi arba mėlynės (kraujosruvos).

Toliau išvardytas žinomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti, kai Eliquis vartojamas kraujo krešuliams kojų venose ir plaučių kraujagyslėse gydyti arba apsaugoti, kad krešulių vėl nesusidarytų.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 )**

- Kraujavimas, įskaitant:
  - kraujavimą iš nosies;
  - kraujavimą iš dantenu;
  - kraujo pasirodymą šlapime;
  - mėlynių susidarymą ir patinimą;
  - kraujavimą skrandyje, žarnyne ar į tiesiąją žarną;
  - burnoje;
  - iš makšties;
- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas);
- Pykinimas (šleikštulys);
- Odos išbėrimas;
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - padidėjusį gama gliutamilttransferazės (GGT) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą kraujyje.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100 )**

- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar gali padažnėti širdies susitraukimų ritmas.
- Kraujavimas:

- Akyse;
- kraujavimą iš burnos arba kraują atkosėtuose skrepliuose;
- ryškaus (raudono) kraujo atsiradimą išmatose;
- tyrimais nustatytą kraują išmatose ar šlapime;
- po operacijos pasireiškiantį kraujavimą, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą, kraujo ar skysčio išskyras iš chirurginės žaizdos (pjūvio) vietos (žaizdos sekreciją) arba injekcijos vietų;
- iš hemoroidų;
- į raumenis.
- Niežulys;
- Plaukų slinkimas;
- Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) ryklės (gerklės) patinimą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pasireiškėtų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**;
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - sutrikusią kepenų funkciją;
  - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą kraujyje;
  - padidėjusį bilirubino kiekį (tai raudonųjų kraujo ląstelių irimo produktas, kuris gali sukelti odos ir akių pageltimą).

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000 )**

- Kraujavimas:
  - kraujavimą į galvos arba nugaros smegenis;
  - kraujavimą plaučiuose.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Kraujavimas:
  - į pilvo ertmę arba į aplink pilvo ertmę esančią ertmę.
- Odos išbėrimas, dėl kurio gali susidaryti pūslelės arba dėmės, atrodančios kaip maži taikiniai (tamsus taškas viduryje, apjuostas šviesesniu apskritimu su tamsiu išoriniu žiedu; toks išbėrimas vadinamas daugiaforme raudone).
- Kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba ryškios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po odos paviršiumi arba mėlynės (kraujosruvos).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Eliquis**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Eliquis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra apiksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg apiksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Tabletės branduolys: **laktozė** (žr. 2 skyrių „Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio“), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio“), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas (E470b);
  - Plėvelė: **laktozė monohidratas** (žr. 2 skyrių „Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio“), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172).

### Eliquis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, apvalios tabletės (skersmuo – 5,95 mm), kurių vienoje pusėje pažymėta „893“, o kitoje pusėje – „2½“.

- Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse kartono dėžutėse, kuriose yra 10, 20, 60, 168 arba 200 plėvele dengtų tablečių.
- Be to, gydymo įstaigoms yra tiekiamos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 60 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Paciento išpėjamojoje kortelėje pateikiama informacija

Kartu su pakuotės lapeliu, Eliquis pakuotėje rasite paciento išpėjamąją kortelę arba panašią kortelę gali duoti gydytojas.

Šioje paciento išpėjamojoje kortelėje pateikiama informacijos, kuri bus naudinga Jums ir kitus gydytojus įspės, kad vartojate Eliquis. **Šią kortelę turite visada nešiotis su savimi.**

1. Kortelę išimkite
2. Jei reikia, atskirkite Jūsų kalba parašytą skyrių (kad būtų lengviau atskirti, krašteliuose yra perforacinės skylutės)
3. Užpildykite toliau nurodytas skiltis arba paprašykite, kad jas užpildytų gydytojas:
  - Vardas ir pavardė:
  - Gimimo data:
  - Indikacija:
  - Dozė: .....mg du kartus per parą
  - Gydytojo vardas ir pavardė:
  - Gydytojo telefono numeris:
4. Kortelę sulenkite ir visada nešiokitės su savimi

### Registruotojas

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

### Gamintojas

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni, (FR)  
Italija



Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vokietija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Eliquis 5 mg plėvele dengtos tabletės apiksabanas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eliquis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eliquis
3. Kaip vartoti Eliquis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eliquis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Eliquis ir kam jis vartojamas

Eliquis sudėtyje yra veikliosios medžiagos apiksabano, kuris priklauso antikoaguliantais vadinamų vaistų grupei. Šis vaistas blokuoja Xa faktorių, kuris yra svarbus kraujo krešėjimo veiksnys, ir tokiu būdu padeda apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Eliquis vartojamas suaugusiesiems:

- kad nesusiformuotų kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai (pasireiškia prieširdžių virpėjimas) ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys. Kraujo krešuliai gali atsipalaiduoti, kraujagyslėmis nukeliauti į smegenis ir sukelti insultą arba nukeliauti į kitus organus ir sutrikdyti normalų šių organų aprūpinimą krauju (tokia būklė dar vadinama sisteminė embolija). Insultas gali kelti pavojų gyvybei ir dėl to gali prireikti neatidėliotinos medicinos pagalbos;
- kraujo krešuliams kojų venose (giliųjų venų trombozei) bei plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijai) gydyti ir apsaugoti, kad vėl nesusidarytų kraujo krešulių kojose ir (arba) plaučiuose.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Eliquis

##### Eliquis vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** apiksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu **smarkiai kraujuojate**;
- jeigu **sergate kokio nors organo liga**, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz.: **aktyvi arba neseniai buvusi skrandžio arba žarnų opa, neseniai pasireiškęs kraujavimas į galvos smegenis**);
- jeigu sergate **kepenų liga**, dėl kurios padidėja kraujavimo rizika (dėl kepenų ligos pasireiškia koagulopatija);
- jeigu **vartojate vaistų, kurie neleidžia kraujui krešėti** (pvz., varfariną, rivaroksabaną, dabigatraną arba hepariną), išskyrus atvejus, kai keičiamas gydymas antikoaguliantais arba yra veninis arba arterinis kateteris ir heparinas leidžiamas per šį kateterį jo praeinamumui palaikyti,

arba jeigu į kraujagyslę įstatytas zondas (kateterinė abliacija) gydyti nereguliarių širdies ritmą (aritmiją).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu Jums yra kuri nors iš toliau išvardytų būklių:

- **padidėjęs kraujavimo pavojus**, pavyzdžiui:
  - **krešėjimo sutrikimas**, įskaitant būkles, dėl kurių sumažėja trombocitų aktyvumas;
  - **labai padidėjęs kraujospūdis**, kuris nereguliuojamas skiriant gydymą vaistais;
  - esate vyresni kaip 75 metų;
  - sveriate 60 kg arba mažiau;
- **sunki inkstų liga arba jeigu Jums atliekamos dializės**;
- **kepenų sutrikimas arba anksčiau buvo kepenų veiklos sutrikimų**;
  - Šis vaistas bus atsargiai skiriamas pacientams, kuriems bus nustatyta kepenų veiklos sutrikimo požymių;
- Jums **protezuoti širdies vožtuvai**;
- jei gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus arba jei numatoma skirti kitą gydymą ar atlikti chirurginę operaciją kraujo krešuliui iš plaučių pašalinti.

Vartojant Eliquis, atsargumo priemonių reikia, jeigu:

- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu Jums prireiks chirurginės operacijos arba procedūros, dėl kurios gali pasireikšti kraujavimas, Jūsų gydytojas gali paprašyti, kad laikinai neilgam nutrauktumėte šio vaisto vartojimą. Jeigu abejojate, ar procedūra gali sukelti kraujavimą, klauskite gydytojo.

### Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

### Kiti vaistai ir Eliquis

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Kai kurie vaistai gali stiprinti Eliquis poveikį, o kiti vaistai gali jį silpninti. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Eliquis šių vaistų vartojimo metu ir kaip atidžiai stebėti Jūsų būklę.

Toliau išvardyti vaistai gali stiprinti Eliquis poveikį ir didinti nepageidaujamo kraujavimo galimybę:

- kai kurie **vaistai grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti** (pvz., ketokonazolas ir kt.);
- kai kurie **priešvirusiniai vaistai nuo ŽIV ar AIDS** (pvz., ritonaviras);
- kiti **kraujo krešėjimui mažinti vartojami vaistai** (pvz., enoksaparinas ir kt.);
- **vaistai nuo uždegimo ar skausmo** (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar naproksenas). Ypač, esate vyresni kaip 75 metų ir vartojate acetilsalicilo rūgštį, Jums gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- **padidėjusiam kraujospūdžiui ar širdies sutrikimams gydyti vartojami vaistai** (pvz., diltiazemas);
- **antidepresantai**, vadinamieji **selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai** arba **serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai**.

Toliau išvardyti vaistai gali silpninti Eliquis gebėjimą apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo:

- **nuo epilepsijos ar traukulių pasireiškimo apsaugantys vaistai** (pvz., fenitoinas ir kt.);
- **jonazolės preparatai** (depresijai lengvinti vartojami augaliniai papildai);
- **tuberkulozei ar kitoms infekcijoms gydyti vartojami vaistai** (pvz., rifampicinas).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Eliquis poveikis nėštumo eigai ir negimusiam kūdikiui nežinomas. Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima. Jeigu šio vaisto vartojimo metu pastotumėte, **nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.**

Nežinoma, ar Eliquis išsiskiria į motinos pieną. Prieš vartojant šį vaistą žindymo metu, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja. Jie Jums patars, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti šio vaisto vartojimą arba nepradėti jo vartoti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nenustatyta, kad Eliquis trikdytų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Eliquis**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Dozė**

Nurykite tabletę užsigerdami vandeniu. Eliquis galima vartoti valgant arba be maisto.

Stenkitės tabletes vartoti kasdien tuo pačiu laiku, kad būtų pasiektas geriausias gydomasis poveikis.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, su gydytoju aptarkite kitus būdus, kaip išgerti Eliquis. Tabletę galima sutrinti ir sumaišyti su vandeniu, arba 5 % gliukozės tirpalu, arba obuolių sultimis, arba obuolių tyre ir ją iš karto išgerti.

### **Nurodymai, kaip sutrinti:**

- Sutrinkite tabletes grūstuvu ir grūstuve.
- Atsargiai išberkite visus miltelius į tinkamą indą ir sumaišykite su nedideliu kiekiu, pvz., 30 ml (2 valgomaisiais šaukštais) vandens ar vienu iš kitų pirmiau nurodytų skysčių, padarydami mišinį.
- Išgerkite mišinį.
- Paskalaukite grūstuvą ir grūstuvę, kurią naudojote, nedideliu kiekiu vandens ar kito skysčio (pvz., 30 ml) ir jį išgerkite.

Jeigu reikia, gydytojas gali paskirti vartoti sutrintą Eliquis tabletę, ištirpintą 60 ml vandens arba 5 % gliukozės tirpale, pro nazogastrinį (nosies-skrandžio) vamzdelį.

### **Eliquis vartokite pagal rekomendacijas tokiomis aplinkybėmis**

Kad nesusiformuotų kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys

Rekomenduojama dozė yra po vieną **5 mg** Eliquis tabletę du kartus per parą.

Rekomenduojama dozė yra po vieną **2,5 mg** Eliquis tabletę du kartus per parą, jeigu

- yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- yra dvi arba daugiau iš toliau išvardytų aplinkybių:
  - Jūsų kraujo tyrimų rodmenys rodo blogą inkstų funkciją (kreatinino koncentracija serume yra 1,5 mg/dl [133 mikromoliai/l] arba didesnė);

- esate 80 metų arba vyresni;
- sveriate 60 kg arba mažiau.

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

Gydytojas nuspręs, kaip ilgai turite tęsti gydymą.

#### Kraujo krešuliams kojų venose ir plaučių kraujagyslėse gydyti

Rekomenduojama dozė pirmąsias 7 dienas yra po **dvi Eliquis 5 mg tabletes** du kartus per parą, pavyzdžiui: dvi tabletes reikia vartoti ryte, o kitas dvi – vakare.

Po 7 dienų rekomenduojama dozė yra po **vieną Eliquis 5 mg tabletę** du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

#### Kad užbaigus 6 mėnesių gydymą vėl nesusidarytų krešulių

Rekomenduojama dozė yra po vieną Eliquis **2,5 mg** tabletę du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

Gydytojas nuspręs, kaip ilgai turite tęsti gydymą.

### **Jūsų gydytojas gali keisti gydymą antikoaguliantais taip, kaip nurodyta toliau**

#### • *Gydymą Eliquis keičiant į gydymą antikoaguliantais*

Nutraukite Eliquis vartojimą. Pradėkite gydymą antikoaguliantais (pvz., heparinu) tuo laiku, kada turėtumėte išgerti kitą tabletę.

#### • *Gydymą antikoaguliantais keičiant į gydymą Eliquis*

Nutraukite antikoaguliantų vartojimą. Pradėkite gydymą Eliquis tuo laiku, kada turėtumėte vartoti kitą antikoagulianto dozę, o toliau vartokite vaistą įprastai.

#### • *Gydymą antikoaguliantu, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonistu (pvz., varfarino) keičiant į gydymą Eliquis*

Nutraukite vaisto, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonistu, vartojimą. Gydytojas turės matuoti kraujo rodmenis ir nurodys Jums, kada pradėti vartoti Eliquis.

#### • *Gydymą Eliquis keičiant į gydymą antikoaguliantu, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonistu (pvz., varfarino)*

Jeigu gydytojas nurodė Jums, kad pradėtumėte vartoti vaistą, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonistu, toliau gerkite Eliquis ne trumpiau kaip 2 dienas po to, kai išgersite pirmąją vaisto, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonistu, dozę. Gydytojas turės matuoti kraujo rodmenis ir nurodys Jums, kada baigti vartoti Eliquis.

### **Pacientai, kuriems atliekama kardioversija**

Jeigu Jūsų širdis plaka netinkamai ir reikia atstatyti jos normalų ritmą taikant kardioversija vadinamą procedūrą, vartokite šį vaistą taip, kaip nurodė gydytojas, siekiant išvengti krešulių susidarymo galvos smegenų ir kitose kraujagyslėse Jūsų kūne.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Eliquis dozę?**

Jeigu pavartojote didesnę Eliquis dozę nei buvo paskirta, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, net jeigu joje nebeliko tablečių.

Jeigu pavartojote didesnę Eliquis dozę nei buvo rekomenduota, Jums gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus. Jeigu pasireikštų kraujavimas, gali reikėti atlikti chirurginę operaciją, perpilti kraują arba skirti vaistų, galinčių panaikinti slopinantį poveikį Xa faktoriui.

### **Pamiršus pavartoti Eliquis**

- Išgerkite dozę iš karto prisiminę ir:
  - kitą Eliquis dozę gerkite įprastu laiku;
  - o vėliau vaistą vartokite įprastai.

**Jeigu abejojate, ką daryti, arba pamiršote pavartoti daugiau nei vieną dozę, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.**

#### **Nustojus vartoti Eliquis**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, kadangi per anksti nutraukus vaisto vartojimą, gali būti didesnis kraujo krešulio susidarymo pavojus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai pasireiškęs bendrasis šio vaisto šalutinis poveikis buvo kraujavimas, kuris gali kelti pavojų gyvybei ir dėl jo gali prireikti neatidėliotinos medicinos pagalbos.

Toliau išvardytas žinomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti, kai Eliquis vartojamas tam, kad nesusiformuotų kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 )**

- Kraujavimas, įskaitant:
  - į akis;
  - iš skrandžio arba žarnų;
  - iš tiesiosios žarnos;
  - kraują šlapime;
  - kraujavimą iš nosies;
  - kraujavimą iš dantenu,
  - mėlynių atsiradimą ir patinimą;
- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar padažnėti širdies susitraukimų ritmas;
- Pykinimas (šleikštulys);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - padidėjusį gama gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100 )**

- Kraujavimas:
  - kraujavimą į galvos arba nugaros smegenis;
  - kraujavimą iš burnos arba kraują atkosėtuose skrepliuose;
  - kraujavimą pilve arba iš makšties;
  - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimą išmatose;
  - po operacijos pasireiškiantį kraujavimą, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą, kraujo ar skysčio išskyras iš chirurginės žaizdos (pjūvio) vietos (žaizdos sekreciją) arba injekcijos vietų;
  - iš hemoroidų;
  - laboratoriniais tyrimais nustatomas kraujas išmatose arba šlapime;
- Sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - sutrikusią kepenų funkciją;
  - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą kraujyje;
  - padidėjusį bilirubino kiekį (tai raudonųjų kraujo ląstelių irimo produktas, kuris gali sukelti odos ir akių pageltimą);
- Odos išbėrimas;
- Niežulys;

- Plaukų slinkimas;
- Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1000 )**

- Kraujavimas:
  - iš plaučių arba gerklės;
  - į aplink pilvo ertmę esančią ertmę;
  - į raumenis.

#### **Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 000)**

- Odos išbėrimas, dėl kurio gali susidaryti pūslės arba dėmės, atrodančios kaip maži taikiniai (tamsus taškas viduryje, apjuostas šviesesniu apskritimu su tamsiu išoriniu žiedu; toks išbėrimas vadinamas daugiaforme raudone).

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba ryškios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po odos paviršiumi arba mėlynės (kraujosruvos).

Toliau išvardytas žinomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti, kai Eliquis vartojamas kraujo krešuliams kojų venose ir plaučių kraujagyslėse gydyti arba apsaugoti, kad krešulių vėl nesusidarytų.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 )**

- Kraujavimas, įskaitant:
  - kraujavimą iš nosies;
  - kraujavimą iš dantenu;
  - kraujo pasirodymą šlapime;
  - mėlynių susidarymą ir patinimą;
  - kraujavimą skrandyje, žarnyne, iš tiesiosios žarnos;
  - burnoje;
  - iš makšties;
- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas);
- Pykinimas (šleikštulys);
- Odos išbėrimas;
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - padidėjusį gama gliutamilttransferazės (GGT) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą kraujyje.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100 )**

- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar gali padažnėti širdies susitraukimų ritmas.
- Kraujavimas:
  - Akyse;
  - kraujavimą iš burnos arba kraują atkosėtuose skrepliuose;
  - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimą išmatose;
  - tyrimais nustatytą kraują išmatose ar šlapime;
  - po bet kurios operacijos pasireiškiantį kraujavimą, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą, kraujo ar skysčio išskyras iš chirurginės žaizdos (pjūvio) vietos (žaizdos sekreciją) arba injekcijos vietų;
  - iš hemoroidų;
  - į raumenis;
- Niežulys;
- Plaukų slinkimas;

- Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) ryklės (gerklės) patinimą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**;
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
  - sutrikusią kepenų funkciją;
  - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą kraujyje;
  - padidėjusį bilirubino kiekį (tai raudonųjų kraujo ląstelių irimo produktas, kuris gali sukelti odos ir akių pageltimą).

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000 )**

- Kraujavimas:
  - kraujavimą į galvos arba nugaros smegenis;
  - kraujavimą plaučiuose.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Kraujavimas:
  - į pilvo ertmę arba į aplink pilvo ertmę esančią ertmę.
- Odos išbėrimas, dėl kurio gali susidaryti pūslės arba dėmės, atrodančios kaip maži taikiniai (tamsus taškas viduryje, apjuostas šviesesniu apskritimu su tamsiu išoriniu žiedu; toks išbėrimas vadinamas daugiaforme raudone).
- Kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba ryškios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po odos paviršiumi arba mėlynės (kraujosruvos).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Eliquis**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Eliquis sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra apiksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg apiksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Tabletės branduolys: **laktozė** (žr. 2 skyrių „Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio“), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio“), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas (E470b);
  - Plėvelė: **laktozė monohidratas** (žr. 2 skyrių „Eliquis sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus) ir natrio“), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas, raudonasis geležies oksidas (E172).



### **Eliquis išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plėvele dengtos tabletės yra rausvos spalvos, ovalo formos tabletės (9,73 mm x 5,16 mm), kurių vienoje pusėje pažymėta „894“, o kitoje pusėje – „5“.

- Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse kartono dėžutėse, kuriose yra 14, 20, 28, 56, 60, 168 arba 200 plėvele dengtų tablečių.
- Be to, gydymo įstaigoms yra tiekiamos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 100 x 1 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Paciento išpėjamojoje kortelėje pateikiama informacija**

Kartu su pakuotės lapeliu, Eliquis pakuotėje rasite paciento išpėjamąją kortelę arba panašią kortelę gali duoti gydytojas. Šioje paciento išpėjamojoje kortelėje pateikiama informacijos, kuri bus naudinga Jums ir kitus gydytojus įspės, kad vartojate Eliquis. **Šią kortelę turite visada nešiotis su savimi.**

1. Kortelę išimkite
2. Jei reikia, atskirkite Jūsų kalba parašytą skyrių (kad būtų lengviau atskirti, krašteliuose yra perforacinės skylutės)
3. Užpildykite toliau nurodytas skiltis arba paprašykite gydytojo, kad jis jas užpildytų:
  - Vardas ir pavardė:
  - Gimimo data:
  - Indikacija:
  - Dozė: .....mg du kartus per parą
  - Gydytojo vardas ir pavardė:
  - Gydytojo telefono numeris:
4. Kortelę sulenkite ir visada nešiokitės su savimi.

### **Registruotojas**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

### **Gamintojas**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni, (FR)  
Italija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vokietija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**IV PRIEDAS**

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)  
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

### *Mokslinės išvados*

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) apiksabano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis, įskaitant atvejus, kai šalutinis poveikis nutraukus vaisto vartojimą išnyko, o laikas iki pasireiškimo (*LIP*) buvo 2 savaitės arba trumpesnis, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp apiksabano ir odos vaskulito yra bent jau pagrįstai tikėtinas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra apiksabano, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pataisyti.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

#### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl apiksabano, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra apiksabano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.