

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg apiksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 2,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 51,97 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Geltonos, apvalios formos, maždaug 6,00 mm skersmens, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „IU1“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

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 ≥ 75 metai, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeliantis 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.)

Vaikų populiacija

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

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 suaugusiems 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 ≥ 80 metų, kūno masė ≤ 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 suaugusiems

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).

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Vaikų, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, gydymą apiksabanu reikia pradėti po mažiausiai 5 dienų trukmės pradinės parenterinės antikoaguliantų terapijos (žr. 5.1 skyrių).

Gydant apiksabanu vaikus, dozė parenkama pagal kūno masės kategoriją. Rekomenduojama apiksabano dozė vaikams, kurių kūno masė ≥ 35 kg, pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės rekomendacijos VTE gydymui ir VTE pasikartojimo profilaktikai pacientams vaikams, kurių kūno masė ≥ 35 kg

	1–7 dienos		8 diena ir vėliau	
Kūno masė (kg)	Dozavimo grafikas	Didžiausia paros doze	Dozavimo grafikas	Didžiausia paros dozė
≥ 35	10 mg du kartus per parą	20 mg	5 mg du kartus per parą	10 mg

Dėl vaikų, sveriančių < 35 kg, žr. kitų rinkoje esančių produktų, apiksabano granulių atidaromose kapsulėse preparato charakteristikų santrauką ir apiksabano dengtų granulių paketėlyje preparato charakteristikų santrauką.

Remiantis vaikų populiacijai skirtomis VTE gydymo gairėmis, viso gydymo trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė suaugusiems ir vaikams

Praleistą rytinę dozę reikia suvartoti iš karto prisiminus ir ją galima vartoti kartu su vakarine doze. Praleistą vakarinę dozę galima vartoti tik tą patį vakarą, pacientui negalima vartoti dviejų dozių kitą rytą. Kitą dieną pacientas turi ir toliau vartoti įprastą dozę du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

Gydymo keitimas

Gydymą parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais į gydymą Apixaban Accord (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 Apixaban Accord

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

Gydymo Apixaban Accord keitimas į gydymą VKA

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

Apie pacientus vaikus duomenų nėra.

Senyviems pacientams

VTEp ir CTet. 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

Suaugusieji

Suaugusiems 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 ≥ 80 metų arba jų kūno masė ≤ 60 kg, dozę reikia sumažinti (žr. pirmiau esančią paantraštę apie dozės mažinimą). Jeigu kitų kriterijų dozei sumažinti nėra (amžius, kūno masė), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems 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 apiksabano 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).

Vaikų populiacija

Remiantis duomenimis apie suaugusiuosius ir ribotais duomenimis apie pacientus vaikus (žr. 5.2 skyrių), dozės nereikia koreguoti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo. Apiksabano nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Apixaban Accord negalima vartoti suaugusiems 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 Apixaban Accord reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti Apixaban Accord, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Apiksabanas netirtas pacientams vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Kūno masė

VTEp ir VTEt. Suaugusiems 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“).

Apiksabano skyrimas vaikams yra pagrįstas fiksuotos dozės pagal kūno masės kategoriją režimu (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Anksčiau antikoagulantų nevartojusiems pacientams reikia apsvastyti galimybę prieš kardioversiją vaizdinimo metodu (pvz., atliekant transezofaginę echokardiografiją (TEE) arba kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimą) atmesti trombozės riziką prieširdyje buvimą, atsižvelgiant į nustatytas medicinines 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“), 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).

Viesiems 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 antikoagulantais gaires pacientams, kuriems atliekama kardioversija.

Pacientai, kuriems pasireiškia VNPV ir kurie 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 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Apixaban Accord saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, kitoms indikacijoms nei venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika, neiširti. Duomenų apie naujagimius ir apie kitas indikacijas nėra (taip pat žr. 5.1 skyrių). Todėl Apixaban Accord nerekomenduojama vartoti naujagimiams ir pacientams vaikams, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, esant kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika.

Apixaban Accord saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams tromboembolijos profilaktikos indikacijai neiširti. Turimi duomenys apie trombozės ir embolijos profilaktiką pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas suaugusiems ir vaikams

Vartoti per burną

Apixaban Accord reikia nuryti užgeriant vandeniu valgant arba be maisto.

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

Sutrintos Apixaban Accord tabletės išlieka stabilios vandenyje, G5W, obuolių sultyse ir obuolių tyrėje 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 koaguliopatija 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 antikoagulantais, pavyzdžiui: nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės heparinais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinu ir kt.), geriamaisiais antikoagulantais (varfarinu, rivaroksabanu, dabigatrano eteksilatu 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).

Suaugusiems galima skirti specifinį neutralizuojantįjį vaistinių preparatą (andeksanetą alfa), kuris slopina apiksabano farmakodinaminį poveikį. Tačiau jo saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams nenustatyti (žr. andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką). Galima spręsti dėl šviežios šaldytos plazmos transfuzijos, protrombino komplekso koncentrato (PKK) arba rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo. Tačiau nėra 4 faktorių PKK preparatų vartojimo klinikinėje praktikoje patirties, juos skiriant kraujavimui, kuris pasireiškė apiksabaną vartojantiems vaikams ir suaugusiems pacientams, stabdyti.

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 serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonininio-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba nesteroidiniais vaistiniais preparatais 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 pradedant kartu gydyti apiksabanu, reikia atidžiai įvertinti laukiamos naudos ir galimos rizikos santykį.

Klinikinio tyrimo su suaugusiais pacientais, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, duomenimis, acetilsalicilo rūgšties (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 7 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 riziką 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, 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 tarptautinę trombozės ir hemostazės asociaciją (ISTH) rizikos padidėjimą vartojant apiksabaną (5,13 % per metus), palyginti su placebo (2,04 % per metus).

Tyrimo CV185325 metu 12 pacientų vaikų, kurie vienu metu buvo gydomi apiksabanu ir ASR ≤ 165 mg per parą, kliniškai svarbių kraujavimo reiškinių nenustatyta.

Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminio išeminio insulto gydymui

Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo apiksabaną vartojantiems pacientams ūminio išeminio insulto gydymui patirtis yra labai ribota.

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.

Apiksabanas netirtas pacientams vaikams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai, todėl vartoti apiksabano 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 pogrūpių 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. 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.

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 pūslelės 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.

Duomenų apie laidinės anestezijos kateterio įstūmimo arba ištraukimo laiką apiksabaną vartojantiems pacientams vaikams nėra. Tokiais atvejais reikia nutraukti apiksabano vartojimą ir apsvarstyti galimybę skirti trumpo poveikio parenterinį antikoagulantą.

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

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

Suaugusieji

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 ≥ 80 metų arba jų kūno masė ≤ 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).

Pacientai vaikai

Gydymas pacientams vaikams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, netirtas, todėl jiems apiksabano vartoti negalima (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

Suaugusiesiems 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.

Apiksabanas netirtas pacientams vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

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

Apiksabaną nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių, pavyzdžiui: azolų grupės priešgrybelinių preparatų (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, 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).

Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, kurie vienu metu gauna sisteminį gydymą stipriais CYP 3A4 ir P-gp inhibitoriais, nėra (žr. 4.5 skyrių).

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 apiksabaną reikia vartoti atsargiai;
- GVT gydymui ir PE gydymui apiksabano vartoti negalima, nes gali būti mažesnis veiksmingumas.

Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, kurie vienu metu gauna sisteminį gydymą stipriais CYP 3A4 ir P-gp induktoriais, nėra (žr. 4.5 skyrių).

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

Apixaban Accord 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.

Apiksabaną 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 vieną 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 vieną 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. Apixaban Accord reikia atsargiai vartoti kartu su SSRI (SNRI) ar NVNU (įskaitant acetilsalicilo rūgštį), kadangi šie vaistiniai preparatai paprastai didina kraujavimo riziką. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūminiu koronariniu sindromu sirgę pacientai, metu nustatyta reikšmingai padidėjusi kraujavimo rizika, kai buvo skiriamas trijų vaistinių preparatų (apiksabano, ASR ir klopidoirelio) derinys (žr. 4.4 skyrių).

Kartu su Apixaban Accord nerekomenduojama vartoti vaistinių preparatų, kurie susiję su stipraus kraujavimo rizika, pavyzdžiui: trombolizinių vaistinių preparatų, GPIIb / IIIa receptorių antagonistų, tienopiridinių (pvz., klopidoirelio), dipiridamolio, dekstrano ir sulfinpirazono.

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 sulfinpirazonu) arba trombolizininiais vaistais. Kadangi tokie vaistai didina kraujavimo riziką, šių vaistinių preparatų vartoti kartu su apiksabanu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo CV185325 metu 12 pacientų vaikų, kurie vienu metu buvo gydomi apiksabanu ir ASR ≤ 165 mg per parą, kliniškai svarbių kraujavimo reiškinių nenustatyta.

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), atenolio farmakokinetikos rodikliai nepakito.

Aktyvintoji anglis

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai su pacientais vaikais neatlikti.

Pirmiau nurodyti sąveikos duomenys buvo gauti vertinant suaugusiuosius, todėl reikia atsižvelgti į 4.4 skyriuje pateiktus išpėjimus gydant vaikų populiacijos pacientus.

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

Apixaban Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Apiksabano saugumas suaugusiesiems 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. 3 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 enoksaparinu / varfarinu tyrimo metu ir 13,3 % apiksabano palyginti su placebo tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 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 suaugusiesiems VTep, VNPV ir VTet indikacijoms ir pacientams vaikams nuo 28 dienų iki < 18 metų amžiaus VTet ir VTE pasikartojimo profilaktikos indikacijoms.

3 lentelėje nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams vaikams yra gautas iš tyrimo CV185325, kuriame jie vartojo apiksabaną VTE gydymui ir VTE pasikartojimo profilaktikai.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje

Organų sistemų klasė	VTE reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTep)	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 (VTet) profilaktika suaugusiesiems	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>				
Anemija	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>				
Padidėjęs jautrumas, alerginė edema ir anafilaksija	Retas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas [‡]
Niežulys	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas*	Dažnas
Angioedema	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>				
Kraujavimas į galvos smegenis [†]	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
<i>Akių sutrikimai</i>				
Kraujavimas į akį (įskaitant junginės kraujosruvą)	Retas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>				
Kraujavimas, hematoma	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Hipotenzija (įskaitant hipotenziją procedūros metu)	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė	VTE reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp)	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 (VTEt) profilaktika suaugusiems	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
Kraujavimas į pilvo ertmę	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>				
Kraujavimas iš nosies	Nedažnas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Atkosėjimas krauju	Retas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kvėpavimo takų	Dažnis nežinomas	Retas	Retas	Dažnis nežinomas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>				
Pykinimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Nedažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš hemorojinių mazgų	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš burnos	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Kraujingos išmatos	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujavimas iš dantenų	Retas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Retroperitoninis kraujavimas	Dažnis nežinomas	Retas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<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	Dažnas
Gama gliutamilttransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Nedažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Alaninaminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė	VTE reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp)	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 (VTEt) profilaktika suaugusiems	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>				
Odos išbėrimas	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Alopecija	Retas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Daugiaformė raudonė (eritema)	Dažnis nežinomas	Labai retas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Odos vaskulitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>				
Kraujavimas į raumenis	Retas	Retas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>				
Hematurija	Nedažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Su antikoaguliantais susijusi nefropatija	Not known	Not known	Not known	Not known
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>				
Nenormalus kraujavimas iš makšties, kraujavimas iš urogenitalinės sistemos	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas	Labai dažnas [§]
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>				
Kraujavimas iš vartojimo vietos	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Tyrimai</i>				
Teigiamas slapto kraujavimo mėginys	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasė	VTE reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija (VTEp)	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 (VTEt) profilaktika suaugusiems	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>				
Sumušimas	Dažnas	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	Dažnas
Kraujavimas iš sužalojimų	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas

* 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).

‡ Apima anafilaksinę reakciją, padidėjusį jautrumą vaistams ir padidėjusį jautrumą.

§ Apima gausų menstruacinį kraujavimą, kraujavimą tarp menstruacijų ir kraujavimą iš makšties

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).

Vaikų populiacija

Apiksabano saugumas tirtas viename I fazės ir trijuose II/III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 970 pacientų. 568 iš šių pacientų gavo vieną ar daugiau apiksabano dozių, ir bendra vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo atitinkamai 1, 24, 331 ir 80 dienų (žr. 5.1 skyrių). Pacientai vartojo pagal amžių pritaikytą apiksabano farmacinių formų pagal kūno svorį koreguotas dozes.

Apskritai apiksabano saugumo duomenys pacientams vaikams nuo 28 dienų iki < 18 metų amžiaus buvo panašūs kaip suaugusiems ir iš esmės nesiskyrė tarp skirtingų vaikų amžiaus grupių.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos pacientams vaikams buvo kraujavimas iš nosies ir nenormalus kraujavimas iš makšties (žr. 3 lentelę, kurioje pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas ir dažnis pagal indikacijas).

Pacientams vaikams kraujavimas iš nosies (labai dažnas), nenormalus kraujavimas iš makšties (labai dažnas), padidėjęs jautrumas ir anafilaksija (dažnas), niežėjimas (dažnas), hipotenzija (dažnas), kraujingos išmatos (dažnas), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (dažnas), alopecija (dažnas) ir kraujavimas po procedūros (dažnas) buvo registruojami dažniau, palyginti su suaugusiais, gydytais apiksabanu, tačiau toje pačioje dažnumo kategorijoje kaip ir standartinio gydymo (SG) grupės vaikų; vienintelė išimtis buvo nenormalus kraujavimas iš makšties, apie kurį buvo pranešta kaip apie dažną SG grupėje. Visais atvejais, išskyrus vieną, buvo pranešta apie kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimą pacientams vaikams, kurie kartu buvo gydomi chemoterapija dėl piktybinio naviko.

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 (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sveikiems suaugusiems 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 suaugusiųjų 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.

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

Tais atvejais, kai reikia neutralizuoti antikoaguliacinį poveikį dėl gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo, galima skirti Xa faktoriaus inhibitorių poveikį neutralizuojantį vaistinį preparatą (andeksanetą alfa) suaugusiems (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 apiksabano 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.

Specifinis neutralizuojantysis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), kuris slopina apiksabano farmakodinaminį poveikį, vaikų populiacijai nėra patvirtintas (žr. andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką). Taip pat galima spręsti dėl šviežios šaldytos plazmos transfuzijos arba protrombino komplekso koncentrato (PKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo.

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

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, grįžamojo 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). Suaugusiesiems 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 sumažina 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 aktyvumo tyrimo rinkinių, tačiau naudojant šiuos rinkinius gaunami rezultatai tarpusavyje skiriasi. Klinikinių tyrimų metu surinkti duomenys gauti tik atliekant *Rotachrom*[®] heparino chromogeninį tyrimą. Poveikis Xa faktoriaus aktyvumui 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. Apiksabano tyrimų su vaikais rezultatai rodo, kad tiesinis ryšys tarp apiksabano koncentracijos ir AXA atitinka anksčiau nustatytą ryšį suaugusiesiems. Tai patvirtina dokumentuotą apiksabano, kaip selektyvaus FXa inhibitoriaus, veikimo mechanizmą.

4 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.

4 lentelė. Numanoma apiksabano nusistovėjusios pusiausvyros koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas

	Apiks. C_{max} (ng/ml)	Apiks. C_{min} (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>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: <u>VNPV</u></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 neatidėliotinų operacijų atvejais.

Vaikų populiacija

Apiksabano tyrimuose su vaikais buvo naudojama „STA® Liquid Anti-Xa apixaban“ mėginių analizė. Šių tyrimų rezultatai rodo, kad tiesinis ryšys tarp apiksabano koncentracijos ir slopinamojo poveikio Xa faktoriaus aktyvumui (*angl. anti-Factor Xa activity, AXA*) atitinka anksčiau nustatytą ryšį suaugusiesiems. Tai patvirtina dokumentuotą apiksabano, kaip selektyvaus FXa inhibitoriaus, veikimo mechanizmą.

Tyrimo CV185155 metu svorio kategorijoje nuo 9 iki ≥ 35 kg geometrinio vidurkio (%CV) AXA_{min} ir AXA_{max} buvo nuo 27,1 (22,2) ng/ml iki 71,9 (17,3) ng/ml ir tai atitiko geometrinio vidurkio (%CV) reikšmes C_{minss} ir C_{maxss} 30,3 (22) ng/ml ir 80,8 (16,8) ng/ml. Naudojant vaikams skirtą dozavimo režimą šiuose AXA diapazonuose pasiektos ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, du kartus per parą vartojantiems 2,5 mg apiksabano dozę.

Tyrimo CV185362 metu kūno masės kategorijoje nuo 6 iki ≥ 35 kg geometrinio vidurkio (%CV) AXA_{min} ir AXA_{max} buvo nuo 67,1 (30,2) ng/ml iki 213 (41,7) ng/ml ir tai atitiko geometrinio vidurkio (%CV) reikšmes C_{minss} ir C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/ml ir 230 (39,5) ng/ml. Naudojant vaikams skirtą dozavimo režimą šiuose AXA diapazonuose pasiektos ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, vartojantiems 5 mg apiksabano du kartus per parą.

Tyrimo CV185325 metu kūno masės kategorijoje nuo 6 iki ≥ 35 kg geometrinio vidurkio (%CV) AXA_{min} ir AXA_{max} buvo nuo 47,1 (57,2) ng/ml iki 146 (40,2) ng/ml ir tai atitiko geometrinio vidurkio (%CV) reikšmes C_{minss} ir C_{maxss} 50 (54,5) ng/ml ir 144 (36,9) ng/ml. Naudojant vaikams skirtą dozavimo režimą šiuose AXA diapazonuose pasiektos ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, vartojantiems 5 mg apiksabano du kartus per parą.

Numanoma pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas pediatriškuose tyrimuose rodo, kad pusiausvyrinės apiksabano koncentracijos ir AXA svyravimai nuo didžiausios iki mažiausios reikšmės bendroje populiacijoje buvo maždaug 3 kartai (min., maks.: 2,65–3,22).

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 aklą būdą 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 (≤ 60 kg; iš jų 499 buvo apiksabano vartojusiųjų grupėje), 1 495 pacientai, kurių KMI buvo ≥ 33 kg/m² (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 pradama 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. 5 lentelę).

5 lentelė. Pagrindinių III fazės tyrimų metu gauti veiksmingumo rezultatai

Tyrimas	ADVANCE-3 (klubo sąnario pakeitimo operacija)			ADVANCE-2 (kelio sąnario pakeitimo operacija)		
Tiriamasis preparatas	Apiksabanas	Enoksaparinas	p reikšmė	Apiksabanas	Enoksaparinas	p reikšmė
Dozė	2,5 mg po du kartus	40 mg sc vieną kartą		2,5 mg po du kartus	40 mg sc vieną kartą	
Gydymo trukmė	per parą 35 ± 3 d.	per parą 35 ± 3 d.		per parą 12 ± 2 d.	per parą 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 enoksapariną 40 mg dozė vartojusiems pacientams nustatyti saugumo vertinamųjų baigčių, stipraus kraujavimo, sudėtinio stipraus ir kliniškai reikšmingo nestipraus (KRNS) kraujavimo bei visų kraujavimų dažnio rodikliai buvo panašūs (žr. 6 lentelę). Visi kraujavimo kriterijai apėmė ir operacijos srities kraujavimą.

6 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
Gydymo laikotarpis¹				
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%)
Gydymo laikotarpis po operacijos²				
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.

¹ Įskaitant atvejus, pasireiškusius po pirmosios enoksapariną dozės pavartojimo (prieš operaciją).

² Įskaitant atvejus, pasireiškusius po pirmosios apiksabano dozės pavartojimo (po operacijos).

II fazės ir III fazės tyrimų duomenimis, bendrasis nepageidaujamų 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 enoksaparinu 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 enoksaparinu 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 suaugę 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 metai;
- hipertenzija;
- cukrinis diabetas;
- simptomus sukeliantis širdies nepakankamumas ($\geq$ II klasės pagal NYHA).

ARISTOTLE tyrimas

ARISTOTLE tyrimo metu iš viso 18 201 suaugusiam 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 CHADS₂ 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. 7 lentelę), palyginti su varfarinu.

7 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 (angl. *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. 8 lentelę). Gerėjant INR stebėjimui, pastebėti apiksabano pranašumai, palyginti su varfarinu, mirties, ištikusios dėl bet kurių priežasčių, atžvilgiu buvo mažesni.

8 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.

† Kliniškai reikšmingas nestiprus.

Bendras 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 CHADS₂ balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko pirminius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje 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 CHADS₂ balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje tyrimo metu.

AVERROES tyrimas

AVERROES tyrimo metu tyrėjams nusprendus, kad iš viso 5 598 suaugę 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 *CHADS₂* 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 %), *CHADS₂* 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.

Bendras 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. 9 lentelę), palyginti su ASR.

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

	Apiksabanas N = 2 807 n (% per metus)	ASR N = 2 791 n (% per metus)	Santykinė rizika (95 % PI)	p- reikšmė
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).

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

	Apiksabanas N = 2 798 n (% per metus)	ASR N = 2 780 n (% per metus)	Santykinė rizika (95 % PI)	p- reikšmė
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.

† Kliniškai reikšmingas nestiprus.

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 suaugusių 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 *CHA₂DS₂-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 suaugusių 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 reiškinių 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 įsotinamosios dozės (arba tam tikriems pacientams 5 mg įsotinamosios 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 ištiko 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 reiškinių 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

Suaugusiųjų 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 suaugę 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 ≥ 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. 11 lentelę).

11 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Apiksabanas N = 2 609 n (%)	Enoksaparinas / varfarinas N = 2 635 n (%)	Santykinė rizika (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. 12 lentelę).

12 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai

	Apiksabanas N = 2 676 n (%)	Enoksaparinas / varfarinas N = 2 689 n (%)	Santykinė rizika (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 enoksaparino / varfarino 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 %) 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 suaugę 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. 13 lentelę).

13 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Apiksaba- nas	Apiksabanas	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 (%)				
Pasikartojantys VTE reiškiniai arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
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)		
Pasikartojantys 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)
Pasikartojantys 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)

	Apiksabanas	Apiksabanas	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
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. 14 lentelę).

14 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai

	Apiksabanas	Apiksabanas	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

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus

Tyrimas CV185325 buvo atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas, atviras, daugiacentris tyrimas, skirtas įvertinti apiksabano vartojimą pacientų vaikų VTE gydymui. Šiame aprašomajame veiksmingumo ir saugumo tyrime dalyvavo 217 pacientų vaikų, kuriems reikėjo antikoaguliacinio gydymo dėl VTE ir dėl VTE pasikartojimo profilaktikos; 137 pacientai pateko į 1-ąją amžiaus grupę (nuo 12 iki < 18 metų), 44 pacientai – į 2-ąją amžiaus grupę (nuo 2 iki < 12 metų), 32 pacientai – į 3-iąją amžiaus grupę (nuo 28 dienų iki < 2 metų) ir 4 pacientai – į 4-ąją amžiaus grupę (nuo gimimo iki < 28 dienų). Pradinė VTE buvo patvirtinta vaizdiniu tyrimu ir nepriklausomai įvertinta. Prieš randomizaciją pacientai gavo standartinį antikoaguliacinį gydymą iki 14 dienų (vidutinė standartinio antikoaguliacinio gydymo trukmė (SN) prieš tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžią buvo 4,8 (2,5) dienos, o 92,3 % pacientų tyrimą pradėjo po ≤ 7 dienų). Pacientai buvo santykiu 2:1 randomizuoti vartoti pagal amžių pritaikytą apiksabano formą (dozės koreguotos pagal svorį, kad atitiktų dozavimą suaugusiesiems, kai iš pradžių skiriama įsotinamoji 10 mg dozė du kartus per parą 7 paras, o paskui po 5 mg du kartus per parą) arba gauti standartinį gydymą (SG). Pacientams nuo 2 iki < 18 metų SG sudarė mažos molekulinės masės heparinai (MMMH), nefrakcionuoti heparinai (NFH) arba vitamino K antagonistai (VKA). Pacientams, kurių amžius nuo 28 dienų iki < 2 metų, SG apsiribos hepariniais (NFH arba MMMH). Pagrindinis gydymo etapas truko nuo 42 iki 84 dienų < 2 metų amžiaus pacientams ir 84 dienas > 2 metų amžiaus pacientams. Nuo 28 dienų iki < 18 metų amžiaus pacientai, kurie buvo randomizuoti vartoti apiksabaną, turėjo galimybę tęsti apiksabano vartojimą dar nuo 6 iki 12 savaičių tęstiniame etape. egistruotų indikacijų vaikams nėra (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinė sudėtinė veiksmingumo vertinamoji baigtis apėmė visus vaizdais patvirtintos ir nepriklausomų vertintojų nustatytos simptominės ir nesimptominės pasikartojančios VTE ir su VTE susijusios mirties atvejus. Nė vienas pacientas jokioje gydymo grupėje nemirė nuo VTE. Iš viso 4 (2,8 %) pacientai apiksabano grupėje ir 2 (2,8 %) pacientai SG grupėje patyrė bent 1 nepriklausomų vertintojų patvirtintą simptominių arba nesimptominių VTE pasikartojimo reiškinį.

Ekspozicijos trukmės mediana 143 gydytiems pacientams apiksabano grupėje buvo 84,0 dienos. Ekspozicija buvo ilgesnė nei 84 dienos 67 pacientams (46,9 %). Pagrindinė (pirminė) saugumo vertinamoji baigtis, kurią sudarė sudėtinis stipraus ir KRNS kraujavimo rodiklis, buvo fiksuota 2 (1,4 %) pacientams apiksabano grupėje, plg. su 1 (1,4 %) pacientu SG grupėje, o RS buvo 0,99 (95 % PI 0,1;10,8). Visais atvejais tai buvo susiję su KRNS kraujavimu. Mažas kraujavimas pasireiškė 51 (35,7 %) pacientui apiksabano grupėje ir 21 (29,6 %) pacientui SG grupėje, o RS buvo 1,19 (95 % PI 0,8; 1,8).

Dideliu kraujavimu buvo apibūdinamas kraujavimas, atitinkantis vieną ar daugiau iš šių kriterijų: i) mirtinas kraujavimas; ii) kliniškai ryškus kraujavimas, susijęs su hemoglobino (HB) koncentracijos sumažėjimu bent 20 g/l (2 g/dl) per 24 valandas; iii) kraujavimas, kuris yra retroperitoninis, plaučių, intrakranijinis ar kitaip susijęs su centrine nervų sistema; iv) kraujavimas, dėl kurio reikia chirurginės intervencijos operacinėje (įskaitant intervencinę radiologiją).

Kraujavimas iš KRNS buvo apibrėžiamas kaip kraujavimas, kuris atitinka vieną arba abu toliau nurodytų požymių: (i) akivaizdus kraujavimas, dėl kurio skiriamas kraujo preparatas ir kuris nėra tiesiogiai susijęs su tiriamojo sveikatos būkle, ir (ii) kraujavimas, kuriam reikia medicininės ar chirurginės intervencijos, kad būtų atkurta hemostazė, išskyrus operacinę.

Mažas kraujavimas buvo apibrėžiamas kaip bet koks akivaizdus ar makroskopinis kraujavimas, neatitinkantis pirmiau nurodytų didelio kraujavimo arba kliniškai reikšmingo nedidelio kraujavimo kriterijų. Mėnesinių kraujavimas buvo priskiriamas prie mažų kraujavimų, o ne prie kliniškai reikšmingų nedidelių kraujavimų.

Tarp 53 pacientų, kurie perėjo į tęstinį etapą ir vartojo apiksabaną, simptominės ir nesimptominės pasikartojančios VTE ar su VTE susijusios mirties atvejų neužfiksuota. Tęstinio etapo metu nė vienas pacientas nepatyrė nepriklausomų vertintojų patvirtinto stipraus ar KRNS kraujavimo reiškinio.

Aštuoni (8/53; 15,1 %) pacientai tęstinio etapo metu patyrė mažo kraujavimo reiškinius.

Apiksabano grupėje įvyko 3 mirtys, o SG grupėje – 1 mirtis; visi šie atvejai buvo tyrėjo įvertinti kaip su gydymu nesusiję. Remiantis nepriklausomo reiškinų vertinimo komiteto išvada, nė viena iš tų mirčių neįvyko dėl VTE arba kraujavimo reiškinio.

Apiksabano saugumo vaikams duomenų bazė pagrįsta tyrimu CV185325, skirtu VTE gydymui ir VTE pasikartojimo profilaktikai, ir papildyta tyrimu PREVAPIX-ALL bei tyrimu SAXOPHONE, skirtu pirminei VTE profilaktikai, bei vienkartinės dozės tyrimu CV185118. Joje yra 970 vaikų, iš kurių 568 gydyti apiksabanu.

Patvirtintos pediatriinės indikacijos pirminei VTE profilaktikai nėra

VTE profilaktika pacientams vaikams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija arba limfoblastine limfoma (ŪLL, LL)

Atliekant tyrimą PREVAPIX-ALL, iš viso 512 naujai diagnozuota ŪLL arba LL sergančių pacientų, kurių amžius nuo ≥ 1 iki < 18 metų ir kuriems taikoma indukcinė chemoterapija (įskaitant asparaginazės leidimą nuolatinio centrinių venos prieigos įrenginiu), atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1, suskirstyti į atvirojo gydymo trombozės profilaktikai grupes: apiksabano arba standartinės priežiūros (neskiriant sisteminių antikoagulantų). Apiksabanas vartotas pagal kūno masę nustatomos fiksuotos dozės režimu, kurį taikant susidaro ekspozicija, panaši į susidarančią suaugusiesiems, vartojantiems po 2,5 mg du kartus per parą (žr. 15 lentelę). Apiksabano skirta 2,5 mg tablečių, 0,5 mg tablečių arba 0,4 mg/ml geriamojo tirpalo forma. Ekspozicijos trukmės mediana apiksabano grupėje buvo 25 paros.

15 lentelė. Apiksabano dozavimas PREVAPIX-ALL tyrimo metu

Kūno masės diapazonas	Dozavimo planas
nuo 6 iki $< 10,5$ kg	Po 0,5 mg du kartus per parą
nuo 10,5 iki < 18 kg	Po 1 mg du kartus per parą
nuo 18 iki < 25 kg	Po 1,5 mg du kartus per parą
nuo 25 iki < 35 kg	Po 2 mg du kartus per parą
≥ 35 kg	Po 2,5 mg du kartus per parą

Pagrindinė sudėtinė veiksmingumo vertinamoji baigtis apėmė nepriklausomų vertintojų nustatytą ir įvertintą simptominę ir nesimptominę nemirtiną giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją, galvos smegenų veninių ančių trombozę ir su venų tromboembolija susijusią mirtį. Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties dažnis apiksabano grupėje buvo 31 (12,1 %), palyginti su 45 (17,6 %) standartinės priežiūros grupėje. Santykinis rizikos sumažėjimas nebuvo reikšmingas.

Saugumo vertinamosios baigtys vertintos pagal *ISTH* kriterijus. Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis – stiprus kraujavimas, pasireiškė po 0,8 % pacientų kiekvienoje gydymo grupėje. KRNS kraujavimas nustatytas 11 pacientų (4,3 %) apiksabano grupėje ir 3 pacientams (1,2 %) standartinės priežiūros grupėje. Dažniausias KRNS kraujavimas, prisidėjęs prie gydymo grupių skirtumo, buvo lengvas ar vidutinio intensyvumo kraujavimas iš nosies. Nestipraus kraujavimo atvejų pasireiškė 37 pacientams (14,5 %) apiksabano grupėje ir 20 pacientų (7,8 %) standartinės priežiūros grupėje.

Trombozės ir embolijos (TE) profilaktika pacientams vaikams, turintiems įgimtą arba įgytą širdies ligą

SAXOPHONE buvo atsitiktinių imčių, 2:1 santykio, atvirasis daugiacentris palyginamasis tyrimas su pacientais, kurių amžius nuo 28 dienų iki < 18 metų ir kurie sirgo įgimta arba įgyta širdies liga, kai reikia taikyti antikoaguliacinį gydymą. Pacientai vartojo apiksabaną arba jiems pagal sveikatos priežiūros standartą taikyta trombozės profilaktika vitamino K antagonistu ar mažos molekulinės masės heparinu. Apiksabanas vartotas fiksuotos dozės pagal kūno masę nustatytu režimu, kurį taikant susidaro ekspozicija, panaši į susidarančią suaugusiesiems, vartojantiems po 5 mg dozę du kartus per

parą (žr. 16 lentelę). Apiksabano skirta 5 mg tablečių, 0,5 mg tablečių arba 0,4 mg/ml geriamojo tirpalo forma. Vidutinė ekspozicijos trukmė apiksabano grupėje buvo 331 para.

16 lentelė. Apiksabano dozavimas SAXOPHONE tyrimo metu

Kūno masės diapazonas	Dozavimo planas
nuo 6 iki < 9 kg	Po 1 mg du kartus per parą
nuo 9 iki < 12 kg	Po 1,5 mg du kartus per parą
nuo 12 iki < 18 kg	Po 2 mg du kartus per parą
nuo 18 iki < 25 kg	Po 3 mg du kartus per parą
nuo 25 iki < 35 kg	Po 4 mg du kartus per parą
≥ 35 kg	Po 5 mg du kartus per parą

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis – sudėtinis įvertintas ir pagal *ISTH* apibrėžtas stipraus bei KRNS kraujavimo rodiklis, nustatyta 1 iš 126 pacientų (0,8 %) apiksabano grupėje ir 3 iš 62 pacientų (4,8 %) standartinės priežiūros grupėje. Antrinių saugumo vertinamųjų baigčių – įvertintų stipraus, KRNS ir visų kraujavimo atvejų, dažnis abiejose gydymo grupėse buvo panašus. Antrinė saugumo vertinamoji baigtis – vaisto vartojimo nutraukimas dėl nepageidaujamo reiškinių, netoleravimo arba kraujavimo, registruota 7 pacientams (5,6 %) apiksabano grupėje ir 1 pacientui (1,6 %) standartinės priežiūros grupėje. Nė vienas pacientas jokioje gydymo grupėje nepatyrė tromboembolijos reiškinių. Nė vienoje gydymo grupėje neregistruota mirties atvejų.

Šis tyrimas buvo perspektyviai struktūrizuotas aprašomajam veiksmingumui ir saugumui nustatyti, dėl tikėtina mažo TE ir kraujavimo atvejų dažnio šioje populiacijoje. Dėl stebėto mažo TE dažnio šio tyrimo metu galutinio rizikos ir naudos įvertinimo nustatyti nepavyko.

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti apiksabano venų trombozės ir embolijos gydymo tyrimų rezultatus su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suaugusiems, 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 klinikiniu požiūriu reikšmingu.

Vartojant sutrintą 5 mg apiksabano tabletę, ištirpintą 60 ml G5W, pro nazogastrinį zondą, ekspozicija buvo panaši, kaip ir kituose klinikiniuose 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.

Vaikų populiacija

Apiksabanas greitai absorbuojamas, o didžiausia jo koncentracija (C_{max}) susidaro praėjus maždaug 2 valandoms po vienos dozės suvartojimo

Pasiskirstymas

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

Vaikų populiacijos duomenų apie apiksabano jungimąsi prie plazmos baltymų nėra.

Biotransformacija ir eliminacija

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

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

Vaikams bendrasis tariamasis apiksabano klirensas yra maždaug 3,0 l/val.

Svarbiausieji biotransformacijos būdai yra O-demetilinimas ir 3-oksopiperidinilo dalies hidroksilinimas. 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 klirensa rodiklį, 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 Xa 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

apikšabano dializės klirensas buvo 18 ml/min. Todėl hemodializė nėra veiksminga priemonė perdozavus apikšabano.

Pacientams vaikams, kurių amžius ≥ 2 metai, sunkus inkstų funkcijos sutrikimas konstatuojamas tada, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) tampa mažesnis kaip 30 ml/min/1,73 m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Tyrimo CV185325 metu jaunesniems kaip 2 metų pacientams sunkų inkstų funkcijos sutrikimą apibrėžiančios ribos pagal lytį ir postnatalinį amžių apibendrintos toliau pateiktoje 17 lentelėje; kiekviena iš jų atitinka aGFG < 30 ml/min/1,73 m² KPP 2 metų ir vyresniems pacientams.

17 lentelė. aGFG tinkamumo ribos tyrimui CV185325

Postnatalinis amžius (lytis)	GFG referencinis diapazonas (ml/min/1,73 m ²)	aGFG tinkamumo ribos*
1 savaitė (vyriška ir moteriška)	41 ± 15	≥ 8
2–8 savaitės (vyriška ir moteriška)	66 ± 25	≥ 12
Nuo > 8 savaičių iki < 2 metų (vyriška ir moteriška)	96 ± 22	≥ 22
2–12 metų (vyriška ir moteriška)	133 ± 27	≥ 30
13–17 metų (vyriška)	140 ± 30	≥ 30
13–17 metų (moteriška)	126 ± 22	≥ 30

*Tinkamumo riba dalyvauti tyrime CV185325, kur apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo apskaičiuotas pagal atnaujintą hospitalinę Schwartz lygtį (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ši pagal protokolą nustatyta riba atitiko aGFG, kurio nepasiekus potencialus pacientas buvo laikomas turinčiu „nepakankamą inkstų funkciją“ ir dėl to negalėjo dalyvauti tyrime CV185325. Kiekviena riba buvo nustatyta taip: aGFG, kuris sudaro < 30 % dydžio, gaunamo iš GFG referencinio diapazono (pagal amžių ir lytį) atėmus 1 standartinį nuokrypį (SN). Jaunesnių kaip 2 metų pacientų ribinės vertės atitinka aGFG, kuris yra < 30 ml/min/1,73 m², o tai yra standartinis sunkaus inkstų nepakankamumo apibrėžimas vyresniems kaip 2 metų pacientams.

Vaikai, kurių glomerulų filtracijos greitis ≤ 55 ml/min/1,73 m², tyrime CV185325 nedalyvavo, nors tie, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo (aGFG nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m² KPP), buvo tinkami dalyvauti. Remiantis duomenimis apie suaugusiuosius ir ribotais duomenimis apie visus apikšabanu gydytus vaikus, dozės nereikia koreguoti vaikams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo. Apikšabano nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

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 apikšabano 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 Xa faktoriaus aktyvumo ir TNS rodiklių pokyčiai buvo panašūs.

Apikšabanas netirtas su pacientais vaikais, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Lytis

Apikšabano ekspozicija yra maždaug 18 % didesnė moterims nei vyrams.

Farmakokinetinių savybių skirtumai tarp lyčių pacientams vaikams netirti.

Etninės grupės ir rasė

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

Farmakokinetinių savybių skirtumai tarp etninių grupių ir rasių pacientams vaikams netirti.

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.

Apiksabano skyrimas pacientams vaikams yra pagrįstas fiksuotos dozės pagal kūno masės kategoriją režimu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Suaugusiesiems farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) ryšys tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir keleto FD vertinamųjų baigčių (Xa faktoriaus slopinimo [AXA], 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.

Panašiai apiksabano FK / FD vertinimo vaikams rezultatai rodo, kad tarp apiksabano koncentracijos ir AXA yra tiesinis ryšys. Tai atitinka pirmiau nustatytą ryšį suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, svarbiausi stebėti vaistinio preparato sukeliami reiškiniai buvo susiję su farmakodinaminiu 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 ikiklinikinių 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

Kroskarmeliozės natrio druska

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

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

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 ir 200 plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, tiekiamos kaip perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ir 168 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu / ištisinio sriegio uždoriu, kuriame yra 60, 100, 168, 180, 200 ir 1000 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1458/001
EU/1/20/1458/003
EU/1/20/1458/004
EU/1/20/1458/006
EU/1/20/1458/008
EU/1/20/1458/010
EU/1/20/1458/012

EU/1/20/1458/014
EU/1/20/1458/041
EU/1/20/1458/043

EU/1/20/1458/002
EU/1/20/1458/005
EU/1/20/1458/007
EU/1/20/1458/009
EU/1/20/1458/011
EU/1/20/1458/013
EU/1/20/1458/042

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. liepos 23 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2025 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 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 103,95 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rožinės, ovalo formos maždaug 9,8 mm ilgio ir 5,2 mm pločio abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „IU2“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

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 ≥ 75 metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeliantis 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.)

Vaikų populiacija

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems 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 ≥ 80 metų, kūno masė ≤ 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 suaugusiesiems

Gydant ūminę GVT ir gydant PE, pirmąsias 7 dienas rekomenduojama apikسابano 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 apikسابanu (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).

VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams

Vaikų, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, gydymą apikسابanu reikia pradėti po mažiausiai 5 dienų trukmės pradinės parenterinės antikoaguliantų terapijos (žr. 5.1 skyrių).

Gydant apiksabanu vaikus, dozė parenkama pagal kūno masės kategoriją. Rekomenduojama apiksabano dozė vaikams, kurių kūno masė ≥ 35 kg, pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės rekomendacijos VTE gydymui ir VTE pasikartojimo profilaktikai pacientams vaikams, kurių kūno masė ≥ 35 kg

Kūno masė (kg)	1–7 dienos		8 diena ir vėliau	
	Dozavimo grafikas	Didžiausia paros dozė	Dozavimo grafikas	Didžiausia paros dozė
≥ 35	10 mg du kartus per parą	20 mg	5 mg du kartus per parą	10 mg

Dėl vaikų, sveriančių < 35 kg, žr. kitų rinkoje esančių apiksabano granulių atidaromose kapsulėse preparato charakteristikų santrauką ir dengtų granulių paketėlyje preparato charakteristikų santrauką.

Remiantis vaikų populiacijai skirtomis VTE gydymo gairėmis, viso gydymo trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių)..

Praleista dozė suaugusiesiems ir vaikams

Praleistą rytinę dozę reikia suvartoti iš karto prisiminus ir ją galima vartoti kartu su vakarine doze.

Praleistą vakarinę dozę galima vartoti tik tą patį vakarą, pacientui negalima vartoti dviejų dozių kitą rytą. Kitą dieną pacientas turi ir toliau vartoti įprastą dozę du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

Gydymo keitimas

Gydymą parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais į gydymą Apixaban Accord (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 Apixaban Accord

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

Gydymo Apixaban Accord keitimas į gydymą VKA

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

Apie pacientus vaikus duomenų nėra.

Senyviems pacientams

VTEp ir CTET. 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

Suaugusieji

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

- 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 ≥ 80 metų arba jų kūno masė ≤ 60 kg, dozę reikia sumažinti (žr. pirmiau esančią paantraštę apie dozės mažinimą). Jeigu kitų kriterijų dozei sumažinti nėra (amžius, kūno masė), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems 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).

Vaikų populiacija

Remiantis duomenimis apie suaugusiuosius ir ribotais duomenimis apie pacientus vaikus (žr. 5.2 skyrių), dozės nereikia koreguoti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo. Apiksabano nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Apixaban Accord negalima vartoti suaugusiems 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 $> 2 \times \text{VNR}$ [viršutinė normos riba], arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo $\geq 1,5 \times \text{VNR}$, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Todėl šiems pacientams Apixaban Accord reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti Apixaban Accord, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Apiksabanas netirtas pacientams vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Kūno masė

VTEt – suaugusiems 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“).

Apiksabano skyrimas vaikams yra pagrįstas fiksuotos dozės pagal kūno masės kategoriją režimu (žr. 4.2 skyrių).

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

Suaugę 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“), 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 kurie 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

Apixaban Accord saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, kitoms indikacijoms nei venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika, neiširti. Duomenų apie naujagimius ir apie kitas indikacijas nėra (taip pat žr. 5.1 skyrių). Todėl Apixaban Accord nerekomenduojama vartoti naujagimiams ir pacientams vaikams, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, esant kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika.

Apixaban Accord saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams tromboembolijos profilaktikos indikacijai neiširti. Turimi duomenys apie trombozės ir embolijos profilaktiką pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas suaugusiesiems ir vaikams

Vartoti per burną

Apixaban Accord reikia nuryti užgeriant vandeniu valgant arba be maisto.

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

Sutrintos Apixaban Accord tabletės išlieka stabilios vandenyje, G5W, obuolių sultyse ir obuolių tyrėje 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 esančius kraujagyslių pokyčius.
- Kartu taikomas gydymas kokiais nors kitais antikoaguliantais, pavyzdžiui: nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės heparinais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, rivaroksabanu, dabigatrano eteksilatu 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).

Suaugusiesiems galima skirti specifinį neutralizuojantįjį vaistinį preparatą (andeksanetą alfa), kuris slopina apiksabano farmakodinaminį poveikį. Tačiau jo saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams nenustatyti (žr. andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką). Galima spręsti dėl šviežios šaldytos plazmos transfuzijos, protrombino komplekso koncentrato (PKK) arba rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo. Tačiau nėra 4 faktorių PKK preparatų vartojimo klinikinėje praktikoje patirties, juos skiriant kraujavimui, kuris pasireiškė apiksabaną vartojantiems vaikams ir suaugusiems pacientams, stabdyti.

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 serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonininio-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba nesteroidiniais vaistiniais preparatais 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 pradedant kartu gydyti Apixaban Accord, reikia atidžiai įvertinti laukiamos naudos ir galimos rizikos santykį.

Klinikinio tyrimo su suaugusiais pacientais, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas, duomenimis, acetilsalicilo rūgšties (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).

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).

Klinikinio tyrimo su didelės rizikos grupės pacientais, patyrusiais ūminį koronarinį sindromą, 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 tarptautinę trombozės ir hemostazės asociaciją (angl. International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]) rizikos padidėjimą vartojant apiksabaną (5,13 % per metus), palyginti su placebo (2,04 % per metus).

Tyrimo CV185325 metu 12 pacientų vaikų, kurie vienu metu buvo gydomi apiksabanu ir $ASR \leq 165$ mg per parą, kliniškai svarbių kraujavimo reiškinių nenustatyta.

Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimas ūminio išeminio insulto gydymui

Trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo apiksabaną vartojantiems pacientams ūminio išeminio insulto gydymui patirtis yra labai ribota.

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.

Apiksabanas netirtas pacientams vaikams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai, todėl vartoti apiksabano 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 pogrupių 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.

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 pūslių 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.

Duomenų apie laidinės anestezijos kateterio įstūmimo arba ištraukimo laiką apiksabaną vartojantiems pacientams vaikams nėra. Tokiais atvejais reikia nutraukti apiksabano vartojimą ir apsvarstyti galimybę skirti trumpo poveikio parenterinį antikoagulantą.

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

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

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

Suaugusieji

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 ≥ 80 metų arba jų kūno masė ≤ 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).

Pacientai vaikais

Gydymas pacientams vaikams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, netirtas, todėl jiems apiksabano vartoti negalima (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

Suaugusiesiems 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 x VNR) arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo $\geq 1,5$ x 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.

Apiksabanas netirtas pacientams vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

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

Apiksabaną nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių, pavyzdžiui: azolų grupės priešgrybelinių preparatų (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, 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). Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, kurie vienu metu gauna sisteminį gydymą stipriais CYP 3A4 ir P-gp inhibitoriais, nėra (žr. 4.5 skyrių).

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

Apiksabaną vartojant kartu su stipraus poveikio ir 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.

Klinikinių duomenų apie pacientus vaikus, kurie vienu metu gauna sisteminį gydymą stipriais CYP 3A4 ir P-gp induktoriais, nėra (žr. 4.5 skyrių).

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

Apixaban Accord 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.

Apiksabaną 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. Naprokso (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 klopidoogreliu (75 mg vieną kartą per parą), kartu su viena kartą per parą vartojamu 75 mg klopidoogrelio 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 atvejų, 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) ar NVNU (įskaitant acetilsalicilo rūgštį), kadangi šie vaistiniai preparatai paprastai didina kraujavimo riziką. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūminių koronarinių sindromu sirgę pacientai, metu nustatyta reikšmingai padidėjusi kraujavimo rizika, kai buvo skiriamas trijų vaistinių preparatų (apiksabano, ASR ir klopidoogrelio) derinys (žr. 4.4 skyrių).

Kartu su apiksabanu nerekomenduojama vartoti vaistinių preparatų, kurie susiję su stipraus kraujavimo rizika, pavyzdžiui: trombolizinių vaistinių preparatų, GPIIb / IIIa receptorių antagonistų, tienopiridinų (pvz., klopidoogrelio), dipiridamolio, dekstrano ir sulfinpirazono.

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 sulfinpirazonu) arba trombolizininiais vaistais. Kadangi tokie vaistai didina kraujavimo riziką, šių vaistinių preparatų vartoti kartu su Apixaban Accord nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo CV185325 metu 12 pacientų vaikų, kurie vienu metu buvo gydomi apiksabanu ir ASR ≤ 165 mg per parą, kliniškai svarbių kraujavimo reiškinių nenustatyta.

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 dozė 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 klireną. 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).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai su pacientais vaikais neatlikti. Pirmiau nurodyti sąveikos duomenys buvo gauti vertinant suaugusiuosius, todėl reikia atsižvelgti į 4.4 skyriuje pateiktus įspėjimus gydant vaikų populiacijos pacientus.

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. ūdikiams 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

Apixaban Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Apiksabano saugumas suaugusiems 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. 3 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 sąrašas lentelėje

3 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), skiriant suaugusiems VNPV ir VTet indikacijoms ir pacientams vaikams nuo 28 dienų iki < 18 metų amžiaus VTet ir VTE pasikartojimo profilaktikos indikacijoms.

3 lentelėje nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams vaikams yra gautas iš tyrimo CV185325, kuriame jie vartojo apiksabaną VTE gydymui ir VTE pasikartojimo profilaktikai.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje

Organų sistemų klasė	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 (VTet) profilaktika suaugusiems pacientams	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>			
Anemija	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
Padidėjęs jautrumas, alerginė edema ir anafilaksija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas [‡]
Niežulys	Nedažnas	Nedažnas*	Dažnas
Angioedema	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			

Organų sistemų klasė	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 (VTET) profilaktika suaugusiems pacientams	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
Kraujavimas į galvos smegenis [†]	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
<i>Akių sutrikimai</i>			
Kraujavimas į akį (įskaitant junginės kraujosruvą)	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
Kraujavimas, hematoma	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Hipotenzija (įskaitant hipotenziją procedūros metu)	Dažnas	Nedažnas	Dažnas
Kraujavimas į pilvo ertmę	Nedažnas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
Kraujavimas iš nosies	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Atkosėjimas krauju	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš kvėpavimo takų	Retas	Retas	Dažnis nežinomas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
Pykinimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujavimas iš burnos	Nedažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Kraujingos išmatos	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujavimas iš dantenų	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Retroperitoninis kraujavimas	Retas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>			
Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, aspartataminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje, bilirubino koncentracijos padidėjimas kraujyje	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Gama gliutamiltransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Alaninaminotransferazių suaktyvėjimas kraujyje	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			

Organų sistemų klasė	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 (VTET) profilaktika suaugusiems pacientams	VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus
Odos išbėrimas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Alopecija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Daugiaformė raudonė (eritema)	Labai retas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Odos vaskulitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			
Kraujavimas į raumenis	Retas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			
Hematurija	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Su antikoaguliantais susijusi nefropatija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
Nenormalus kraujavimas iš makšties, kraujavimas iš urogenitalinės sistemos	Nedažnas	Dažnas	Labai dažnas [§]
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Kraujavimas iš vartojimo vietos	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Tyrimai</i>			
Teigiamas slapto kraujavimo mėginys	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<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	Dažnas
Kraujavimas iš sužalojimų	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas

* 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)

‡ Apima anafilaksinę reakciją, padidėjusį jautrumą vaistams ir padidėjusį jautrumą.

§ Apima gausų menstruacinį kraujavimą, kraujavimą tarp menstruacijų ir kraujavimą iš makšties

Kaip ir vartojant bet kuriuos kitus antikoaguliantus, 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).

Vaikų populiacija

Apiksabano saugumas tirtas viename I fazės ir trijuose II/III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 970 pacientų. 568 iš šių pacientų gavo vieną ar daugiau apiksabano dozių, ir bendra vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo atitinkamai 1, 24, 331 ir 80 dienų (žr. 5.1 skyrių). Pacientai vartojo pagal amžių pritaikytą apiksabano farmacinių formų pagal kūno svorį koreguotas dozes.

Apskritai apiksabano saugumo duomenys pacientams vaikams nuo 28 dienų iki < 18 metų amžiaus buvo panašūs kaip suaugusiems ir iš esmės nesiskyrė tarp skirtingų vaikų amžiaus grupių.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos pacientams vaikams buvo kraujavimas iš nosies ir nenormalus kraujavimas iš makšties (žr. 3 lentelę, kurioje pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas ir dažnis pagal indikacijas).

Pacientams vaikams kraujavimas iš nosies (labai dažnas), nenormalus kraujavimas iš makšties (labai dažnas), padidėjęs jautrumas ir anafilaksija (dažnas), niežėjimas (dažnas), hipotenzija (dažnas), kraujingos išmatos (dažnas), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (dažnas), alopecija (dažnas) ir kraujavimas po procedūros (dažnas) buvo registruojami dažniau, palyginti su suaugusiaisiais, gydytais apiksabanu, tačiau toje pačioje dažnumo kategorijoje kaip ir standartinio gydymo (SG) grupės vaikų; vienintelė išimtis buvo nenormalus kraujavimas iš makšties, apie kurį buvo pranešta kaip apie dažną SG grupėje. Visais atvejais, išskyrus vieną, buvo pranešta apie kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimą pacientams vaikams, kurie kartu buvo gydomi chemoterapija dėl piktybinio naviko.

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. Svarstytinas tinkamas gydymas, pvz., chirurginė hemostazė, šviežios šaldytos kraujo plazmos transfuzija arba Xa faktoriaus inhibitorių poveikį neutralizuojančio vaistinio preparato skyrimas (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sveikiems suaugusiems 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 suaugusiųjų tiriamųjų duomenimis, išgėrus aktyviosios anglios 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 aktyviosios anglios praėjus 2 ir 6 valandoms po apiksabano pavartojimo. Taigi aktyviosios anglios vartojimas gali būti naudingas, gydant apiksabano perdozavimą arba atsitiktinį nurijimą.

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

Tais atvejais, kai reikia neutralizuoti antikoaguliacinį poveikį dėl gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo, galima skirti Xa faktoriaus inhibitorių (andeksanetą alfa) poveikį neutralizuojantį vaistinių preparatų suaugusiems (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 apiksabano 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.

Specifinis neutralizuojantysis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), kuris slopina apiksabano farmakodinaminį poveikį, vaikų populiacijai nėra patvirtintas (žr. andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką). Taip pat galima spręsti dėl šviežios šaldytos plazmos transfuzijos arba protrombino komplekso koncentrato (PKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus skyrimo.

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

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, grįžamojo 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. Iki klinikinių 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). Suaugusiems 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 sumažina 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 aktyvumo tyrimo rinkinių, tačiau naudojant šiuos rinkinius gaunami rezultatai tarpusavyje skiriasi. Klinikinių tyrimų metu surinkti duomenys gauti tik atliekant *Rotachrom*[®] heparino chromogeninį tyrimą. Poveikis Xa faktoriaus aktyvumui 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. Apiksabano tyrimų su vaikais rezultatai rodo, kad tiesinis ryšys tarp apiksabano koncentracijos ir AXA atitinka anksčiau nustatytą ryšį suaugusiesiems. Tai patvirtina dokumentuotą apiksabano, kaip selektyvaus FXa inhibitoriaus, veikimo mechanizmą.

4 lentelėje pateikiama kiekvienos indikacijos suaugusiesiems numanoma nusistovėjusios pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas kiekvienai suaugusiųjų indikacijai. 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.

4 lentelė. Numanoma apiksabano nusistovėjusios pusiausvyros koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas

	Apiks. C _{max} (ng/ml)	Apiks. C _{min} (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 neatidėliotinių operacijų atvejais.

Vaikų populiacija

Apiksabano tyrimuose su vaikais buvo naudojama „STA[®] Liquid Anti-Xa apixaban“ mėginių analizė. Šių tyrimų rezultatai rodo, kad tiesinis ryšys tarp apiksabano koncentracijos ir slopinamojo poveikio Xa faktoriaus aktyvumui (angl. anti-Factor Xa activity, AXA) atitinka anksčiau nustatytą ryšį suaugusiesiems. Tai patvirtina dokumentuotą apiksabano, kaip selektyvaus FXa inhibitoriaus, veikimo mechanizmą.

Tyrimo CV185155 metu svorio kategorijoje nuo 9 iki ≥ 35 kg geometrinio vidurkio (%CV) AXAmin ir AXAmax buvo nuo 27,1 (22,2) ng/ml iki 71,9 (17,3) ng/ml ir tai atitiko geometrinio vidurkio (%CV) reikšmes Cminss ir Cmaxss 30,3 (22) ng/ml ir 80,8 (16,8) ng/ml. Naudojant vaikams skirtą dozavimo režimą šiuose AXA diapazonuose pasiektos ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, du kartus per parą vartojantiems 2,5 mg apiksabano dozę.

Tyrimo CV185362 metu kūno masės kategorijoje nuo 6 iki ≥ 35 kg geometrinio vidurkio (%CV) AXAmin ir AXAmax buvo nuo 67,1 (30,2) ng/ml iki 213 (41,7) ng/ml ir tai atitiko geometrinio vidurkio (%CV) reikšmes Cminss ir Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml ir 230 (39,5) ng/ml. Naudojant vaikams skirtą dozavimo režimą šiuose AXA diapazonuose pasiektos ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, vartojantiems 5 mg apiksabano du kartus per parą.

Tyrimo CV185325 metu kūno masės kategorijoje nuo 6 iki ≥ 35 kg geometrinio vidurkio (%CV) AXAmin ir AXAmax buvo nuo 47,1 (57,2) ng/ml iki 146 (40,2) ng/ml ir tai atitiko geometrinio vidurkio (%CV) reikšmes Cminss ir Cmaxss 50 (54,5) ng/ml ir 144 (36,9) ng/ml. Naudojant vaikams skirtą dozavimo režimą šiuose AXA diapazonuose pasiektos ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, vartojantiems 5 mg apiksabano du kartus per parą.

Numanoma pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicija ir Xa faktoriaus slopinimo aktyvumas pediatriiniuose tyrimuose rodo, kad pusiausvyrinės apiksabano koncentracijos ir AXA svyravimai nuo didžiausios iki mažiausios reikšmės bendroje populiacijoje buvo maždaug 3 kartai (min., maks.: 2,65–3,22).

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 suaugę 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 praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP);
- amžius ≥ 75 metai;
- hipertenzija;
- cukrinis diabetas;
- simptomus sukeliantis širdies nepakankamumas ($\geq$ II klasės pagal NYHA).

ARISTOTLE tyrimas

ARISTOTLE tyrimo metu iš viso 18 201 suaugusiam 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 tiriamąjį veikliąją medžiagą vidutiniškai 20 mėnesių. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 69,1 metai, vidutinis CHADS₂ 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.5 lentelę), palyginti su varfarinu.

5 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 (angl. *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. 6 lentelę). Gerėjant INR stebėjimui, pastebėti apiksabano pranašumai, palyginti su varfarinu, mirties, ištikusios dėl bet kurių priežasčių, atžvilgiu buvo mažesni.

6 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.

† Kliniškai reikšmingas nestiprus.

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 *CHADS₂* balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko pirminius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje 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 *CHADS₂* balą, amžių, kūno masę, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP ir diabetą, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje tyrimo metu.

AVERROES tyrimas

AVERROES tyrimo metu tyrėjams nusprendus, kad iš viso 5 598 suaugę 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 *CHADS₂* 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 %), *CHADS₂* 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. 7 lentelę), palyginti su ASR.

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

	Apiksabanas N = 2 807 n (% per metus)	ASR N = 2 791 n (% per metus)	Santykinė rizika (95 % PI)	p-reikšmė
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. 8 lentelę).

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

	Apiksabanas N = 2 798 n (% per metus)	ASR N = 2 780 n (% per metus)	Santykinė rizika (95 % PI)	p-reikšmė
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.

† Kliniškai reikšmingas nestiprus.

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 suaugusių 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 placebą. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 69,9 metų; 94 % randomizuotų pacientų nustatytas >2 balų vertinimas pagal CHA2DS2-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 sudėtinės 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 suaugusių pacientų, kuriems paskirta kardioversija dėl VNPV ir kurie anksčiau nesigydė per burną vartojamais antikoaguliantais 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 reiškinių 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 ištiko 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 reiškinių 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

Suaugusiųjų 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 suaugę 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 ≥ 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. 9 lentelę).

9 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Apiksabanas N = 2 609 n (%)	Enoksaparinas / Varfarinas N = 2 635 n (%)	Santykinė rizika (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. 10 lentelę).

10 lentelė. AMPLIFY tyrimo metu gauti kraujavimo rezultatai

	Apiksabanas N = 2 676 n (%)	Enoksaparinas / Varfarinas N = 2 689 n (%)	Santykinė rizika (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 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 suaugę 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 neišprovokuotą 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. 11 lentelę).

11 lentelė. AMPLIFY-EXT tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai

	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 (%)				
Pasikartojantys VTE reiškiniai arba mirtis, ištikusi dėl bet kurios priežasties	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
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)		
Pasikartojantys 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)
Pasikartojantys 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. 12 lentelę).

12 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

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika pacientams vaikams nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus

Tyrimas CV185325 buvo atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamas, atviras, daugiacentris tyrimas, skirtas įvertinti apiksabano vartojimą pacientų vaikų VTE gydymui. Šiame aprašomajame veiksmingumo ir saugumo tyrime dalyvavo 217 pacientų vaikų, kuriems reikėjo antikoaguliacinio gydymo dėl VTE ir dėl VTE pasikartojimo profilaktikos; 137 pacientai pateko į 1-ąją amžiaus grupę (nuo 12 iki < 18 metų), 44 pacientai – į 2-ąją amžiaus grupę (nuo 2 iki < 12 metų), 32 pacientai – į 3-iąją amžiaus grupę (nuo 28 dienų iki < 2 metų) ir 4 pacientai – į 4-ąją amžiaus grupę (nuo gimimo iki < 28 dienų). Pradinė VTE buvo patvirtinta vaizdiniu tyrimu ir nepriklausomai įvertinta. Prieš randomizaciją pacientai gavo standartinį antikoaguliacinį gydymą iki 14 dienų (vidutinė standartinio antikoaguliacinio gydymo trukmė (SN) prieš tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžią buvo 4,8 (2,5) dienos, o 92,3 % pacientų tyrimą pradėjo po ≤ 7 dienų). Pacientai buvo santykiu 2:1 randomizuoti vartoti pagal amžių pritaikytą apiksabano formą (dozės koreguotos pagal svorį, kad atitiktų dozavimą suaugusiesiems, kai iš pradžių skiriama įsotinamoji 10 mg dozė du kartus per parą 7 paras, o paskui po 5 mg du kartus per parą) arba gauti standartinį gydymą (SG). Pacientams nuo 2 iki < 18 metų SG sudarė mažos molekulinės masės heparinai (MMMh), nefrakcionuoti heparinai (NFH) arba vitamino K antagonistai (VKA). Pacientams, kurių amžius nuo 28 dienų iki < 2 metų, SG apsiribos hepariniais (NFH arba MMMh). Pagrindinis gydymo etapas truko nuo 42 iki 84 dienų < 2 metų amžiaus pacientams ir 84 dienas > 2 metų amžiaus pacientams. Nuo 28 dienų iki < 18 metų amžiaus pacientai, kurie buvo randomizuoti vartoti apiksabaną, turėjo galimybę tęsti apiksabano vartojimą dar nuo 6 iki 12 savaičių tęsiniame etape. egistruotų indikacijų vaikams nėra (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinė sudėtinė veiksmingumo vertinamoji baigtis apėmė visus vaizdais patvirtintos ir nepriklausomų vertintojų nustatytos simptominės ir nesimptominės pasikartojančios VTE ir su VTE susijusios mirties atvejus. Nė vienas pacientas jokioje gydymo grupėje nemirė nuo VTE. Iš viso 4 (2,8 %) pacientai apiksabano grupėje ir 2 (2,8 %) pacientai SG grupėje patyrė bent 1 nepriklausomų vertintojų patvirtintą simptominių arba nesimptominių VTE pasikartojimo reiškinį.

Ekspozicijos trukmės mediana 143 gydytiems pacientams apiksabano grupėje buvo 84,0 dienos.

Ekspozicija buvo ilgesnė nei 84 dienos 67 pacientams (46,9 %). Pagrindinė (pirminė) saugumo vertinamoji baigtis, kurią sudarė sudėtinis stipraus ir KRNS kraujavimo rodiklis, buvo fiksuota 2 (1,4 %) pacientams apiksabano grupėje, plg. su 1 (1,4 %) pacientu SG grupėje, o RS buvo 0,99 (95 % PI 0,1;10,8). Visais atvejais tai buvo susiję su KRNS kraujavimu. Mažas kraujavimas pasireiškė 51 (35,7 %) pacientui apiksabano grupėje ir 21 (29,6 %) pacientui SG grupėje, o RS buvo 1,19 (95 % PI 0,8; 1,8).

Dideliu kraujavimu buvo apibūdinamas kraujavimas, atitinkantis vieną ar daugiau iš šių kriterijų: i) mirtinas kraujavimas; ii) kliniškai ryškus kraujavimas, susijęs su hemoglobino (HB) koncentracijos sumažėjimu bent 20 g/l (2 g/dl) per 24 valandas; iii) kraujavimas, kuris yra retroperitoninis, plaučių, intrakranijinis ar kitaip susijęs su centrine nervų sistema; iv) kraujavimas, dėl kurio reikia chirurginės intervencijos operacinėje (įskaitant intervencinę radiologiją).

Kraujavimas iš KRNS buvo apibrėžiamas kaip kraujavimas, kuris atitinka vieną arba abu toliau nurodytų požymių: (i) akivaizdus kraujavimas, dėl kurio skiriamas kraujo preparatas ir kuris nėra tiesiogiai susijęs su tiriamojo sveikatos būkle, ir (ii) kraujavimas, kuriam reikia medicininės ar chirurginės intervencijos, kad būtų atkurta hemostazė, išskyrus operacinę.

Mažas kraujavimas buvo apibrėžiamas kaip bet koks akivaizdus ar makroskopinis kraujavimas, neatitinkantis pirmiau nurodytų didelio kraujavimo arba kliniškai reikšmingo nedidelio kraujavimo kriterijų. Mėnesinių kraujavimas buvo priskiriamas prie mažų kraujavimų, o ne prie kliniškai reikšmingų nedidelių kraujavimų.

Tarp 53 pacientų, kurie perėjo į tęstinį etapą ir vartojo apiksabaną, simptominės ir nesimptominės pasikartojančios VTE ar su VTE susijusios mirties atvejų neužfiksuota. Tęstinio etapo metu nė vienas pacientas nepatyrė nepriklausomų vertintojų patvirtinto stipraus ar KRNS kraujavimo reiškinio. Aštuoni (8/53; 15,1 %) pacientai tęstinio etapo metu patyrė mažo kraujavimo reiškinį.

Apiksabano grupėje įvyko 3 mirtys, o SG grupėje – 1 mirtis; visi šie atvejai buvo tyrėjo įvertinti kaip su gydymu nesusiję. Remiantis nepriklausomo reiškinų vertinimo komiteto išvada, nė viena iš tų mirčių neįvyko dėl VTE arba kraujavimo reiškinio.

Apiksabano saugumo vaikams duomenų bazė pagrįsta tyrimu CV185325, skirtu VTE gydymui ir VTE pasikartojimo profilaktikai, ir papildyta tyrimu PREVAPIX-ALL bei tyrimu SAXOPHONE, skirtu pirminei VTE profilaktikai, bei vienkartinės dozės tyrimu CV185118. Joje yra 970 vaikų, iš kurių 568 gydyti apiksabanu.

Patvirtintos pediatriškos indikacijos pirminei VTE profilaktikai nėra.

VTE profilaktika pacientams vaikams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija arba limfoblastine limfoma (ŪLL, LL)

Atliekant tyrimą PREVAPIX-ALL, iš viso 512 naujai diagnozuota ŪLL arba LL sergančių pacientų, kurių amžius nuo ≥ 1 iki < 18 metų ir kuriems taikoma indukcinė chemoterapija (įskaitant asparaginazės leidimą nuolatiniu centrinės venos prieigos įrenginiu), atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1, suskirstyti į atvirojo gydymo trombozės profilaktikai grupes: apiksabano arba standartinės priežiūros (neskiriant sisteminių antikoagulantų). Apiksabanas vartotas pagal kūno masę nustatomos fiksuotos dozės režimu, kurį taikant susidaro ekspozicija, panaši į susidarantią suaugusiems, vartojantiems po 2,5 mg du kartus per parą (žr. 13 lentelę). Apiksabano skirta 2,5 mg tablečių, 0,5 mg tablečių arba 0,4 mg/ml geriamojo tirpalo forma. Ekspozicijos trukmės mediana apiksabano grupėje buvo 25 paros.

13 lentelė. Apiksabano dozavimas PREVAPIX-ALL tyrimo metu

Kūno masės diapazonas	Dozavimo planas
nuo 6 iki $< 10,5$ kg	Po 0,5 mg du kartus per parą
nuo 10,5 iki < 18 kg	Po 1 mg du kartus per parą

Kūno masės diapazonas	Dozavimo planas
nuo 18 iki <25 kg	Po 1,5 mg du kartus per parą
nuo 25 iki <35 kg	Po 2 mg du kartus per parą
≥35 kg	Po 2,5 mg du kartus per parą

Pagrindinė sudėtinė veiksmingumo vertinamoji baigtis apėmė nepriklausomų vertintojų nustatytą ir įvertintą simptominę ir nesimptominę nemirtiną giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją, galvos smegenų veninių ančių trombozę ir su venų tromboembolija susijusią mirtį. Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties dažnis apiksabano grupėje buvo 31 (12,1 %), palyginti su 45 (17,6 %) standartinės priežiūros grupėje. Santykinis rizikos sumažėjimas nebuvo reikšmingas.

Saugumo vertinamosios baigtys vertintos pagal *ISTH* kriterijus. Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis – stiprus kraujavimas, pasireiškė po 0,8 % pacientų kiekvienoje gydymo grupėje. KRNS kraujavimas nustatytas 11 pacientų (4,3 %) apiksabano grupėje ir 3 pacientams (1,2 %) standartinės priežiūros grupėje. Dažniausias KRNS kraujavimas, prisidėjęs prie gydymo grupių skirtumo, buvo lengvas ar vidutinio intensyvumo kraujavimas iš nosies. Nestipraus kraujavimo atvejų pasireiškė 37 pacientams (14,5 %) apiksabano grupėje ir 20 pacientų (7,8 %) standartinės priežiūros grupėje.

Trombozės ir embolijos (TE) profilaktika pacientams vaikams, turintiems įgimtą arba įgytą širdies ligą

SAXOPHONE buvo atsitiktinių imčių, 2:1 santykio, atvirasis daugiacentris palyginamasis tyrimas su pacientais, kurių amžius nuo 28 dienų iki <18 metų ir kurie sirgo įgimta arba įgyta širdies liga, kai reikia taikyti antikoaguliacinį gydymą. Pacientai vartojo apiksabaną arba jiems pagal sveikatos priežiūros standartą taikyta trombozės profilaktika vitamino K antagonistu ar mažos molekulinės masės heparinu. Apiksabanas vartotas fiksuotos dozės pagal kūno masę nustatomu režimu, kurį taikant susidaro ekspozicija, panaši į susidarančią suaugusiesiems, vartojantiems po 5 mg dozę du kartus per parą (žr. 14 lentelę). Apiksabano skirta 5 mg tablečių, 0,5 mg tablečių arba 0,4 mg/ml geriamojo tirpalo forma. Vidutinė ekspozicijos trukmė apiksabano grupėje buvo 331 para.

14 lentelė. Apiksabano dozavimas SAXOPHONE tyrimo metu

Kūno masės diapazonas	Dozavimo planas
nuo 6 iki <9 kg	Po 1 mg du kartus per parą
nuo 9 iki <12 kg	Po 1,5 mg du kartus per parą
nuo 12 iki <18 kg	Po 2 mg du kartus per parą
nuo 18 iki <25 kg	Po 3 mg du kartus per parą
nuo 25 iki <35 kg	Po 4 mg du kartus per parą
≥35 kg	Po 5 mg du kartus per parą

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis – sudėtinis įvertintas ir pagal *ISTH* apibrėžtas stipraus bei KRNS kraujavimo rodiklis, nustatyta 1 iš 126 pacientų (0,8 %) apiksabano grupėje ir 3 iš 62 pacientų (4,8 %) standartinės priežiūros grupėje. Antrinių saugumo vertinamųjų baigčių – įvertintų stipraus, KRNS ir visų kraujavimo atvejų, dažnis abiejose gydymo grupėse buvo panašus. Antrinė saugumo vertinamoji baigtis – vaisto vartojimo nutraukimas dėl nepageidaujamo reiškinio, netoleravimo arba kraujavimo, registruota 7 pacientams (5,6 %) apiksabano grupėje ir 1 pacientui (1,6 %) standartinės priežiūros grupėje. Nė vienas pacientas jokioje gydymo grupėje nepatyrė tromboembolijos reiškinio. Nė vienoje gydymo grupėje neregistruota mirties atvejų.

Šis tyrimas buvo perspektyviai struktūrizuotas aprašomajam veiksmingumui ir saugumui nustatyti, dėl tikėtinai mažo TE ir kraujavimo atvejų dažnio šioje populiacijoje. Dėl stebėto mažo TE dažnio šio tyrimo metu galutinio rizikos ir naudos įvertinimo nustatyti nepavyko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti apiksabino venų trombozės ir embolijos gydymo tyrimų rezultatus su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suaugusiesiems 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 klinikiniu požimiui reikšmingu.

Vartojant sutrintą 5 mg apiksabano tabletę, ištirpintą 60 ml D5W, pro nazogastrinę zondą, ekspozicija buvo panaši, kaip ir kituose klinikiniuose 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.

Vaikų populiacija

Apiksabanas greitai absorbuojamas, o didžiausia jo koncentracija (C_{max}) susidaro praėjus maždaug 2 valandoms po vienos dozės suvartojimo.

Pasiskirstymas

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

Vaikų populiacijos duomenų apie apiksabano jungimąsi prie plazmos baltymų nėra.

Biotransformacija ir eliminacija

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

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

Vaikams bendrasis tariamasis apiksabano klirensas yra maždaug 3,0 l/val.

Svarbiausieji biotransformacijos būdai yra O-demetilinimas ir 3-oksopiperidinilo dalies hidrosilininimas. 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 rodiklį, 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 Xa 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.

Pacientams vaikams, kurių amžius ≥ 2 metai, sunkus inkstų funkcijos sutrikimas konstatuojamas tada, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) tampa mažesnis kaip 30 ml/min/1,73 m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Tyrimo CV185325 metu jaunesniems kaip 2 metų pacientams sunkų inkstų funkcijos sutrikimą apibrėžiančios ribos pagal lytį ir postnatalinį amžių apibendrintos toliau pateiktoje 15 lentelėje; kiekviena iš jų atitinka aGFG < 30 ml/min/1,73 m² KPP 2 metų ir vyresniems pacientams.

15 lentelė. aGFG tinkamumo ribos tyrimui CV185325

Postnatalinis amžius (lytis)	GFG referencinis diapazonas (ml/min/1,73 m ²)	aGFG tinkamumo ribos*
1 savaitė (vyriška ir moteriška)	41 ± 15	≥ 8
2–8 savaitės (vyriška ir moteriška)	66 ± 25	≥ 12
Nuo > 8 savaičių iki < 2 metų (vyriška ir moteriška)	96 ± 22	≥ 22
2–12 metų (vyriška ir moteriška)	133 ± 27	≥ 30
13–17 metų (vyriška)	140 ± 30	≥ 30
13–17 metų (moteriška)	126 ± 22	≥ 30

*Tinkamumo riba dalyvauti tyrime CV185325, kur apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo apskaičiuotas pagal atnaujintą hospitalinę Schwartz lygtį (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ši pagal protokolą nustatyta riba atitiko aGFG, kurio nepasiekus potencialus pacientas buvo laikomas turinčiu „nepakankamą inkstų funkciją“ ir dėl to negalėjo dalyvauti tyrime CV185325. Kiekviena riba buvo nustatyta taip: aGFG, kuris sudaro < 30 % dydžio, gaunamo iš GFG referencinio diapazono (pagal amžių ir lytį) atėmus 1 standartinį nuokrypį (SN). Jaunesnių kaip 2 metų pacientų ribinės vertės atitinka aGFG, kuris yra < 30 ml/min/1,73 m², o tai yra standartinis sunkaus inkstų nepakankamumo apibrėžimas vyresniems kaip 2 metų pacientams.

Vaikai, kurių glomerulų filtracijos greitis ≤ 55 ml/min/1,73 m², tyrime CV185325 nedalyvavo, nors tie, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo (aGFG nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m² KPP), buvo tinkami dalyvauti. Remiantis duomenimis apie suaugusiuosius ir ribotais duomenimis apie visus apiksabanu gydytus vaikus, dozės nereikia koreguoti vaikams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo. Apiksabano nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

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 Xa faktoriaus aktyvumo ir TNS rodiklių pokyčiai buvo panašūs.

Apiksabanas netirtas su pacientais vaikais, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Lytis

Apiksabano ekspozicija yra maždaug 18 % didesnė moterims nei vyrams.

Farmakokinetinių savybių skirtumai tarp lyčių pacientams vaikams netirti.

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.

Farmakokinetinių savybių skirtumai tarp etninių grupių ir rasių pacientams vaikams netirti.

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.

Apiksabano skyrimas pacientams vaikams yra pagrįstas fiksuotos dozės pagal kūno masės kategoriją režimu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Suaugusiesiems farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK / FD) ryšys tarp apiksabano koncentracijos plazmoje ir keletu FD vertinamųjų baigčių (Xa faktoriaus slopinimo [AXA], 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.

Panašiai apiksabano FK / FD vertinimo vaikams rezultatai rodo, kad tarp apiksabano koncentracijos ir AXA yra tiesinis ryšys. Tai atitinka pirmiau nustatytą ryšį suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, svarbiausi stebėti vaistinio preparato sukeliama reiškiniai buvo susiję su farmakodinaminiu 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 ikiklinikinių 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

Kroskarmeliozės natrio druska

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

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

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 ir 200 plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, tiekiamos kaip perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ir 168 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu / ištisinio sriegio uždoriu, kuriame yra 60, 100, 168, 180, 200 ir 1000 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1458/021
EU/1/20/1458/023
EU/1/20/1458/024
EU/1/20/1458/026
EU/1/20/1458/028
EU/1/20/1458/030
EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

EU/1/20/1458/022
EU/1/20/1458/025
EU/1/20/1458/027
EU/1/20/1458/029
EU/1/20/1458/031
EU/1/20/1458/033
EU/1/20/1458/045

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. liepos 23 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2025 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://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, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Graikija

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 numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI 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 apixabaną, būtų pateikta ši mokomoji medžiaga:

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

Visiems Apixaban Accord vartojantiems pacientams ir (arba) pacientus vaikus prižiūrintiems asmenims turi būti įteikta paciento įspėjamoji kortelė (ji yra kiekvienoje vaisto pakuotėje).

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 Apixaban Accord keitimo į kitokį gydymą arba kitokio gydymo keitimas į gydymą Apixaban Accord 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 ir ar vaikų pacienų globėjamus aprūpinti paciento įspėjamąja 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 įspėjamąją kortelę;
 - kad būtina pranešti sveikatos priežiūros specialistams, jog vartoja Apixaban Accord, jeigu jiems būtinas koks nors chirurginis gydymas arba invazinė procedūra.

Paciento įspėjamosios 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 įspėjamąją kortelę;
- kad būtina pranešti sveikatos priežiūros specialistams, jog vartoja Apixaban Accord, jeigu jiems būtinas koks nors chirurginis gydymas arba invazinė procedūra.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI (2,5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
112 plėvele dengtų tablečių
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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1458/001
EU/1/20/1458/003
EU/1/20/1458/004
EU/1/20/1458/006
EU/1/20/1458/008
EU/1/20/1458/010
EU/1/20/1458/012
EU/1/20/1458/014
EU/1/20/1458/041
EU/1/20/1458/043

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RĄŠTU**

Apixaban Accord 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**

VIENETINĖS PAKUOTĖS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (2,5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 2,5 mg tabletės
apiksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
112 plėvele dengtų tablečių
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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1458/021
EU/1/20/1458/023
EU/1/20/1458/024
EU/1/20/1458/026
EU/1/20/1458/028
EU/1/20/1458/030
EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RĄŠTU**

Apixaban Accord 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**

VIENETINĖS PAKUOTĖS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 5 mg tabletės
apiksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINĖS PAKUOTĖS PERFORUOTOMS DALOMOSIOMS LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS (2,5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 x 1 plėvele dengtų tablečių

20 x 1 plėvele dengtų tablečių

28 x 1 plėvele dengtos tabletės

56 x 1 plėvele dengtos tabletės

60 x 1 plėvele dengtų tablečių

100 x 1 plėvele dengtų tablečių

168 x 1 plėvele dengtos tabletės

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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1458/002
EU/1/20/1458/005
EU/1/20/1458/007
EU/1/20/1458/009
EU/1/20/1458/011
EU/1/20/1458/013
EU/1/20/1458/042

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Apixaban Accord 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**

PERFOUOTA DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (2,5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 2,5 mg tabletės
apiksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINĖS PAKUOTĖS PERFORUOTOMS DALOMOSIOMS LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 x 1 plėvele dengtų tablečių

20 x 1 plėvele dengtų tablečių

28 x 1 plėvele dengtos tabletės

56 x 1 plėvele dengtos tabletės

60 x 1 plėvele dengtų tablečių

100 x 1 plėvele dengtų tablečių

168 x 1 plėvele dengtos tabletės

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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1458/022
EU/1/20/1458/025
EU/1/20/1458/027
EU/1/20/1458/029
EU/1/20/1458/031
EU/1/20/1458/033
EU/1/20/1458/045

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Apixaban Accord 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**

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 5 mg tabletės
apiksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ BUTELIUKO PAKUOTEI (2,5 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Apixaban Accord 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
200 plėvele dengtų tablečių
1000 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**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Apixaban Accord 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

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ BUTELIUKO PAKUOTEI (2,5 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Apixaban Accord 2,5 mg 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
200 plėvele dengtų tablečių
1000 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**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ BUTELIUKO PAKUOTEI (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
200 plėvele dengtų tablečių
1000 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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Apixaban Accord 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ BUTELIUKO PAKUOTEI (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apixaban Accord 5 mg 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. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių
200 plėvele dengtų tablečių
1000 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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

ĮSPĖJAMOJI PACIENTO KORTELĖ

Apixaban Accord (apiksabanas)

Įspėjamoji Paciento Kortelė

Visada turėkite su savimi šią kortelę

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

Aš gydausi antikoaguliantų grupės vaistu Apixaban Accord (apiksabanas), kuris padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Prašome užpildyti 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 Apixaban Accord kaip nurodyta. Jeigu praleidote rytinę dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite, ir ją galima vartoti kartu su vakarine doze. Praleistą vakarinę dozę galima vartoti tik tą patį vakarą. Nevartokite dviejų dozių kitą rytą. Kitą dieną toliau vartokite įprastą dozę du kartus per parą, kaip rekomenduojama pagal dozavimo planą.
- Nenutraukite Apixaban Accord vartojimo nepasitarę su gydytoju, nes kiltų insulto ar kitokių komplikacijų rizika
- Apixaban Accord mažina kraujo krešėjimą. Tačiau dėl to gali padidėti kraujavimo rizika
- Kraujavimo požymiai ir simptomai yra mėlynės 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 gydančią gydytoją, kad vartojate Apixaban Accord.

{MMM YYYY}

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Apixaban Accord (apiksabanas) yra geriamasis antikoaguliantas, kuris veikia tiesiogiai selektyviai slopindamas Xa faktorių
- Apixaban Accord gali didinti kraujavimo riziką. Pasireiškus stipriam kraujavimui, Apixaban Accord vartojimą reikia nedelsiant nutraukti
- Gydant Apixaban Accord, 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.

ISPĖJAMOJI PACIENTO KOTELĖ

Apixaban Accord (apiksabanas) [vaikų populiacija]

Apixaban Accord (apiksabanas)

Įspėjamoji Paciento Kortelė

Šią kortelę vaikas arba jį prižiūrintis asmuo turi visada nešiotis su savimi.

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

Aš gydausi antikoaguliantų grupės vaistu Apixaban Accord (apiksabanas), kuris padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Prašome užpildyti 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 / duokite Apixaban Accord kaip nurodyta. Jeigu praleidote rytinę dozę, išgerkite / duokite ją iš karto, kai tik prisiminsite, ir ją galima vartoti / duoti kartu su vakarine doze. Praleistą vakarinę dozę galima vartoti / duoti tik tą patį vakarą. Nevartokite / neduokite dviejų dozių kitą rytą. Kitą dieną toliau vartokite / duokite įprastą dozę du kartus per parą, kaip rekomenduojama pagal dozavimo planą.
- Nenutraukite Apixaban Accord vartojimo / davimo nepasitarę su gydytoju, nes Jums / pacientui kiltų insulto / kraujo krešulio ar kitokių komplikacijų rizika.
- Apixaban Accord 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 Jums / pacientui reikia chirurginės operacijos arba bet kokios invazinės procedūros, informuokite gydytoją, kad Jūs vartojate / pacientas vartoja Apixaban Accord.
{MMM m. {mėnesio} mėn.}

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Apixaban Accord (apiksabanas) yra geriamasis antikoaguliantas, kuris veikia tiesiogiai selektyviai slopindamas Xa faktorių
- Apixaban Accord gali didinti kraujavimo riziką. Pasireiškus stipriam kraujavimui, Apixaban Accord vartojimą reikia nedelsiant nutraukti
- Gydant Apixaban Accord, 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 suaugusiems skirtas vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinantį poveikį Xa faktoriui, tačiau jo saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams nenustatyti (žr. andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką).

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

1. Kas yra Apixaban Accord ir kam jis vartojamas

Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord vartojamas vaikams, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, kraujo krešuliams gydyti ir užkirsti kelią pakartotiniam kraujo krešulių susidarymui venose arba plaučių kraujagyslėse.

Apie dozę, rekomenduojamą pagal kūno svorį, žr. 3 skyriuje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Apixaban Accord

Apixaban Accord vartoti draudžiama

- 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 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;
- **į Jūsų stuburą yra įvestas vamzdelis (kateteris) arba buvo leidžiama 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 Apixaban Accord, 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 vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg.

Kiti vaistai ir Apixaban Accord

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

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

Toliau išvardyti vaistai gali stiprinti Apixaban Accord 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, jei 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 Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord trikdytų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord

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

Dozė

Nurykite tabletę užsigerdami vandeniu. Apixaban Accord 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 Apixaban Accord. 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 arba išgaubta šaukštelio puse spausdami ant lentelės.
- 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 arba šaukštelį ir lentelę, kuriuos naudojote, nedideliu kiekiu vandens ar kito skysčio (pvz., 30 ml) ir jį išgerkite.

Jeigu reikia, gydytojas gali paskirti vartoti sutrintą Apixaban Accord tabletę, ištirpintą 60 ml vandens arba 5 % gliukozės tirpale, per nazogastrinę (nosies-skrandžio) vamzdelį.

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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** Apixaban Accord tabletę du kartus per parą.

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

Gydytojas nuspręs, kaip ilgai turite tęsti gydymą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Kraujo krešuliams gydyti ir užkirsti kelią pakartotiniam kraujo krešulių susidarymui venose arba

plaučių kraujagyslėse.

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

Stenkitės dozę vartoti arba duoti kasdien tuo pačiu laiku, kad būtų pasiektas geriausias gydymasis poveikis.

Apixaban Accord dozė priklauso nuo kūno svorio, ją apskaičiuos gydytojas. Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 35 kg, pirmąsias 7 dienas yra po **keturias** Apixaban Accord **2,5 mg tabletes** du kartus per parą, pavyzdžiui: dvi tabletes reikia vartoti ryte, o kitas dvi – vakare. Po 7 dienų rekomenduojama dozė yra po **dvi** Apixaban Accord **2,5 mg tabletes** du kartus per parą, pavyzdžiui: vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

Tėvai ar prižiūrintys asmenys turi stebėti vaiką, kad įsitikintų, jog suvartota visa dozė.

Svarbu laikytis vizitų pas gydytoją grafiko, nes keičiantis svoriui dozė gali tekti keisti

Jūsų gydytojas gali keisti gydymą antikoaguliantais taip, kaip nurodyta toliau

- *Gydymą Apixaban Accord keičiant į gydymą antikoaguliantais*
Nutraukite Apixaban Accord vartojimą. Pradėkite gydymą antikoaguliantais (pvz., heparinu) tuo laiku, kada turėtumėte išgerti kitą tabletę.
- *Gydymą antikoaguliantais keičiant į gydymą Apixaban Accord*
Nutraukite antikoaguliantų vartojimą. Pradėkite gydymą Apixaban Accord 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 Apixaban Accord*
Nutraukite vaisto, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto, vartojimą. Gydytojas turės matuoti kraujo rodmenis ir nurodys Jums, kada pradėti vartoti Apixaban Accord.
- *Gydymą Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Jeigu Jūsų širdis plaka netinkamai ir reikia atstatyti jos normalų ritmą taikant kardioversiją 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord

- Jeigu praleidote rytinę dozę, suvartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite; ją galima vartoti ir kartu su vakarine doze.
- Praleistą vakarinę dozę galima vartoti tik tą patį vakarą. Nevartokite dviejų dozių kitą rytą. Kitą dieną tiesiog toliau vartokite įprastą dozę du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

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

Nustojus vartoti Apixaban Accord

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. Apixaban Accord 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 Apixaban Accord, kad nesusiformuotų kraujo krešuliai po klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijų.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

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

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- 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.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- 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);
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoaguliantais susijusi nefropatija).

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

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- 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 gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas:
 - į galvos arba nugaros smegenis;
 - iš burnos arba kraują atkosėtuose skrepliuose;
 - pilve arba iš makšties;
 - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimas išmatose;
 - po operacijos pasireiškiantis kraujavimas, 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.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

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

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- 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).

•

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);
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoaguliantais susijusi nefropatija).

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

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas, įskaitant:
 - kraujavimą iš nosies;
 - kraujavimą iš dantenų;

- kraujo pasirodymą šlapime;
- mėlynių susidarymą ir patinimą;
- kraujavimą skrandyje, žarnyne ar į tiesiąją žarną;
- burnoj;
- 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.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar gali padažnėti širdies susitraukimų ritmas;
- Kraujavimas:
 - akyse;
 - iš burnos arba kraujas atkosėtuose skrepliuose;
 - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimas išmatose;
 - tyrimais nustatytas kraujas išmatose ar šlapime;
 - po operacijos pasireiškiantis kraujavimas, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą, kraujo ar skysčio išskyros 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).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Kraujavimas:
 - į galvos arba nugaros smegenis;
 - 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);
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoagulantais susijusi nefropatija).

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją:**

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Šis šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Apskritai vaikams ir paaugliams, gydytiems Apixaban Accord, pastebėtas šalutinis poveikis buvo panašaus pobūdžio kaip ir suaugusiesiems, ir jis daugiausia buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Šalutinis poveikis, kuris vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau, buvo kraujavimas iš nosies ir nenormalus kraujavimas iš makšties.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas, įskaitant:
 - kraujavimą iš makšties;
 - kraujavimą iš nosies.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas, įskaitant:
 - kraujavimą iš dantenų;
 - kraują šlapime;
 - mėlynių (kraujosruvų) atsiradimą ir patinimą;
 - kraujavimą iš žarnyno arba tiesiosios žarnos;
 - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimą išmatose;
 - po operacijos pasireiškiantį kraujavimą, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą;
 - kraujo sunkimąsi iš chirurginės žaizdos (pjūvio) vietos (žaizdos sekreciją) arba injekcijos vietų;
- Plaukų slinkimas;
- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius vaiko kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas);
- Pykinimas (šleikštulys);
- Odos išbėrimas;
- Niežėjimas;
- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko vaikas gali jausti silpnumą (alpti) ar gali padažnėti širdies susitraukimų ritmas (pulsas);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
 - sutrikusią kepenų veiklą;
 - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą;
 - padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kraujavimas:
 - į pilvo ertmę arba į aplink pilvo ertmę esančią ertmę;
 - skrandyje;
 - į akis;
 - iš burnos;
 - iš hemoroidų (tiesiosios žarnos venų mazginių išsiplėtimų);
 - iš burnos arba kraujas atkosėtuose skrepliuose;
 - į galvos arba nugaros smegenis;
 - plaučiuose;
 - į raumenis
- 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);

- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti
 - padidėjusį gama gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje;
 - laboratoriniais tyrimais nustatomas kraujas išmatose arba šlapime.
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoaguliantais susijusi nefropatija).

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 Apixaban Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ 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

Apixaban Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra apiksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg apiksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės branduolys: **bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių)**, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas.
 - Plėvelė: **laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių)**, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172).

Apixaban Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje išspausta „IU1“, o kita pusė lygi.

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 ir 200 plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, tiekiamos kaip perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ir 168 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu / ištisinio sriegio uždoriu, kuriame yra 60, 100, 168, 180, 200 ir 1000 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Paciento išpėjamojoje kortelėje pateikiama informacija

Kartu su pakuotės lapeliu, Apixaban Accord pakuotėje rasite paciento įspėjamąją kortelę arba panašią kortelę gali duoti gydytojas.

Šioje paciento įspėjamojoje kortelėje pateikiama informacijos, kuri bus naudinga Jums ir kitus gydytojus įspės, kad vartojate Apixaban Accord. **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 ir gamintojas

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

Gamintojas

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Graikija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

1. Kas yra Apixaban Accord ir kam jis vartojamas

Apixaban Accord 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 apsisaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord vartojamas vaikams, kurių amžius nuo 28 dienų iki mažiau kaip 18 metų, kraujo krešuliams gydyti ir užkirsti kelią pakartotiniam kraujo krešulių susidarymui venose arba plaučių kraujagyslėse.

Apie dozę, rekomenduojamą pagal kūno svorį, žr. 3 skyriuje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Apixaban Accord

Apixaban Accord vartoti draudžiama

- 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 kai 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 būklę, 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 leidžiama 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 Apixaban Accord, 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 vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg.

Kiti vaistai ir Apixaban Accord

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

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

Toliau išvardyti vaistai gali stiprinti Apixaban Accord 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, jei 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 Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord trikdytų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord

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

Dozė

Nurykite tabletę užsigerdami vandeniu. Apixaban Accord galima vartoti valgant arba be maisto. Stenkitės tabletes vartoti kasdien tuo pačiu laiku, kad būtų pasiektas geriausias gydymasis poveikis.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, su gydytoju aptarkite kitus būdus, kaip išgerti Apixaban Accord. 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 arba išgaubta šaukštelio puse spausdami ant lentelės.

- 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 arba šaukštelį ir lentelę, kuriuos naudojote, nedideliu kiekiu vandens ar kito skysčio (pvz., 30 ml) ir jį išgerkite.

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

Apixaban Accord 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** Apixaban Accord tabletę du kartus per parą.

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

Gydytojas nuspręs, kaip ilgai turite tęsti gydymą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Kraujo krešuliams gydyti ir užkirsti kelią pakartotiniam kraujo krešulių susidarymui venose arba plaučių kraujagyslėse.

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

Stenkitės dozę vartoti arba duoti kasdien tuo pačiu laiku, kad būtų pasiektas geriausias gydymasis poveikis.

Apixaban Accord dozė priklauso nuo kūno svorio, ją apskaičiuos gydytojas.

Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiausiai 35 kg, pirmąsias 7 dienas yra

po **dvi** Apixaban Accord **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** Apixaban Accord **5 mg tabletę** du kartus per parą, pavyzdžiui, vieną tabletę reikia vartoti ryte, o kitą – vakare.

Tėvai ar prižiūrintys asmenys turi stebėti vaiką, kad įsitikintų, jog suvartota visa dozė. Svarbu laikytis vizitų pas gydytoją grafiko, nes keičiantis svoriui dozė gali tekti keisti.

Jūsų gydytojas gali keisti gydymą antikoaguliantais taip, kaip nurodyta toliau

- *Gydymą Apixaban Accord keičiant į gydymą antikoaguliantais*
Nutraukite Apixaban Accord vartojimą. Pradėkite gydymą antikoaguliantais (pvz., heparinu) tuo laiku, kada turėtumėte išgerti kitą tabletę.
- *Gydymą antikoaguliantais keičiant į gydymą Apixaban Accord*
Nutraukite antikoaguliantų vartojimą. Pradėkite gydymą Apixaban Accord 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 Apixaban Accord*
Nutraukite vaisto, kurio sudėtyje yra vitamino K antagonisto, vartojimą. Gydytojas turės matuoti kraujo rodmenis ir nurodys Jums, kada pradėti vartoti Apixaban Accord.
- *Gydymą Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Jeigu Jūsų širdis plaka netinkamai ir reikia atstatyti jos normalų ritmą taikant kardioversiją 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 Apixaban Accord dozę?

Jeigu pavartojote didesnę Apixaban Accord dozę nei buvo paskirta, **nedelsdami pasakykite gydytojui**. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, net jeigu joje nebeliko tablečių.

Jeigu pavartojote didesnę Apixaban Accord 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 Apixaban Accord

- Jeigu praleidote rytinę dozę, suvartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite; ją galima vartoti ir kartu su vakarine dozė.
- Praleistą vakarinę dozę galima vartoti tik tą patį vakarą. Nevartokite dviejų dozių kitą rytą. Kitą dieną tiesiog toliau vartokite įprastą dozę du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

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

Nustojus vartoti Apixaban Accord

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 Apixaban Accord vartojamas tam, kad nesusiformuotų kraujo krešuliai širdyje pacientams, kurių širdis plaka neritmiškai ir yra bent vienas papildomas rizikos veiksnys.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas, įskaitant:
 - į akis;
 - iš skrandžio arba žarnų;
 - iš tiesiosios žarnos;
 - kraują šlapime;
 - kraujavimą iš nosies;
 - kraujavimą iš dantenų;
 - mėlynų 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 gliutamyltransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujavimas:
 - į galvos arba nugaros smegenis;
 - iš burnos arba kraują atkosėtuose skrepliuose;
 - pilve arba iš makšties;
 - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimas išmatose;
 - po Jums atliktos operacijos pasireiškiantis kraujavimas, 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.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

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

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Odos išbėrimas, dėl kurio gali susidaryti pūslelės arba dėmės, atrodančios kaip maži taikiniai (tamsūs 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);
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoaguliantais susijusi nefropatija).

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

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas, įskaitant:
 - kraujavimą iš nosies;
 - kraujavimą iš dantenų;
 - 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 (šleikstulys);
- Odos išbėrimas;
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
 - padidėjusį gama gliutamilttransferazės (GGT) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko galite jausti alpimą ar gali padažnėti širdies susitraukimų ritmas;
- Kraujavimas:
 - Akyse;
 - iš burnos arba kraujas atkosėtuose skrepliuose;
 - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimas išmatose;
 - tyrimais nustatytas kraujas išmatose ar šlapime;

- po bet kurios operacijos pasireiškiantis kraujavimas, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą, kraujo ar skysčio išskyra 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).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Kraujavimas:
 - į galvos arba nugaros smegenis;
 - 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 (tamsūs 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);
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoaguliantais susijusi nefropatija).

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją**:

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, kurios gali sukelti: veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Šis šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Apskritai vaikams ir paaugliams, gydytiems Apixaban Accord, pastebėtas šalutinis poveikis buvo panašaus pobūdžio kaip ir suaugusiesiems, ir jis daugiausia buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Šalutinis poveikis, kuris vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau, buvo kraujavimas iš nosies ir nenormalus kraujavimas iš makšties.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Kraujavimas, įskaitant:
 - kraujavimą iš makšties;
 - kraujavimą iš nosies.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas, įskaitant:
 - kraujavimą iš dantenų;
 - kraują šlapime;
 - mėlynių (kraujosruvų) atsiradimą ir patinimą;
 - kraujavimą iš žarnyno arba tiesiosios žarnos;
 - ryškaus (raudono) kraujo atsiradimą išmatose;

- po operacijos pasireiškiantį kraujavimą, įskaitant mėlynės (kraujosruvas) ir patinimą,
- kraujo sunkimąsi iš chirurginės žaizdos (pjūvio) vietos (žaizdos sekreciją) arba injekcijos vietų;
- Plaukų slinkimas;
- Mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ar blyškumas;
- Sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius vaiko kraujyje (dėl ko gali sutrikti krešėjimas);
- Pykinimas (šleikštulys);
- Odos išbėrimas;
- Niežėjimas;
- Sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko vaikas gali jausti silpnumą (alpti) ar gali padažnėti širdies susitraukimų ritmas (pulsas);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti:
 - sutrikusią kepenų veiklą;
 - padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą;
 - padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kraujavimas:
 - į pilvo ertmę arba į aplink pilvo ertmę esančią ertmę;
 - skrandyje;
 - į akis;
 - iš burnos;
 - iš hemoroidų (tiesiosios žarnos venų mazginių išsiplėtimų);
 - iš burnos arba kraujas atkosėtuose skrepliuose;
 - į galvos arba nugaros smegenis;
 - plaučiuose;
 - į raumenis
- 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);
- Kraujo tyrimų pokyčiai, kurie gali rodyti
 - padidėjusį gama gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje;
 - laboratoriniais tyrimais nustatomas kraujas išmatose arba šlapime
- Kraujavimas inkstuose, kartais su krauju šlapime, dėl kurio inkstai negali tinkamai veikti (su antikoaguliantais susijusi nefropatija).

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 Apixaban Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ 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

Apixaban Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra apiksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg apiksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės branduolys: **laktozė (žr. 2 skyrių)**, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas.
 - Plėvelė: **laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių)**, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, raudonasis geležies oksidas (E172).

Apixaban Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra rožinės, ovalios, kurių vienoje pusėje išspausta „IU2“, o kita pusė lygi.

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 ir 200 plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės, tiekiamos kaip perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ir 168 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu / ištisinio sriegio uždoriu, kuriame yra 60, 100, 168, 180, 200 ir 1000 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Paciento išpėjamojoje kortelėje pateikiama informacija

Kartu su pakuotės lapeliu, Apixaban Accord 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 Apixaban Accord. **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 ir gamintojas

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

Gamintojas

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Graikija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

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