Šis dokuments ir apstiprināts Eliquis zāļu apraksts, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu aprakstu (EMEA/H/C/002148/X/0089/G).

Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>

**I PIELIKUMS**

# ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tablete).

Dzeltenas, apaļas tabletes (6 mm diametrā) ar iespiestu skaitli 893 vienā pusē un 2½ – otrā pusē.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Pieaugušie

Venozas trombembolijas notikumu (*venous thromboembolic events* – VTE) profilaksei pieaugušajiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija.

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

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

Pediatriskā populācija

Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

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

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

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

*Pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija*

Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 32 līdz 38 dienas.

*Pacientiem, kuriem tiek veikta ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija*

Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 10 līdz 14 dienas.

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

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

*Devas samazināšana*

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

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

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

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

**1. tabula. Ieteiktās devas (VTEt)**

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

Visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*VTE terapija un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem*

Ārstēšana ar apiksabānu bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem jāsāk pēc tam, kad ir pabeigta vismaz 5 dienu ilga sākotnējā terapija ar parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana ar apiksabānu pediatriskajiem pacientiem balstās uz devu, kas noteikta atbilstoši ķermeņa masas kategorijai. Ieteicamās apiksabāna devas pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg norādītas 2. tabulā.

**2. tabula. Ieteiktās devas VTE terapijai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. diena | | 8. diena un turpmāk | |
| Ķermeņa masa (kg) | Devu shēma | Maksimālā dienas deva | Devu shēma | Maksimālā dienas deva |
| ≥ 35 | 10 mg divas reizes dienā | 20 mg | 5 mg divas reizes dienā | 10 mg |

Pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu < 35 kg skatīt Eliquis granulu atveramajās kapsulās un Eliquis apvalkoto granulu paciņās zāļu aprakstus.

Pamatojoties uz VTE ārstēšanas vadlīnijām pediatriskajai populācijai, visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Izlaista deva pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem*

Aizmirstā rīta deva jālieto nekavējoties, kad tas tiek konstatēts, un to var lietot kopā ar vakara devu. Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā, pacients nedrīkst lietot divas devas nākamajā rītā. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

*Terapijas maiņa*

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

*Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis*

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

*Pāreja no Eliquis uz KVA terapiju*

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

*Gados vecāki cilvēki*

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

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

*Nieru darbības traucējumi*

*Pieaugušie pacienti*

Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāpiemēro šādi ieteikumi:

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu);

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un gados vecākiem pacientiem (≥ 80 gadus veciem pacientiem) vai pacientiem ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kuriem kreatinīna līmenis serumā ir ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromoli/l), devas pielāgošana ir nepieciešama (skatīt apakšvirsrakstu augstāk “*Devas* *samazināšana*”). Ja nav spēkā citi devas samazināšanas kritēriji (vecums, ķermeņa masa), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) apiksabāns jālieto piesardzīgi;

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā.

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

*Pediatriskā populācija*

Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par pediatriskajiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

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

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

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

Pacienti ar palielinātu aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (ALAT)/aspartātaminotransferāzes (ASAT) > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna ≥ 1,5 x NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Eliquis šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms Eliquis terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi.

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

*Ķermeņa masa*

VTEp un VTEt – devas pielāgošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām atbilstoši ķermeņa masas kategorijai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija (NVPM)*

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

*Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija*

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

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, pirms kardioversijas ir jāapsver kreisā priekškambara tromba iespējamības izslēgšana, izmantojot attēldiagnostikas metodes (piemēram, transezofageālo ehokardiogrāfiju (TEE) vai skenēšanu ar datortomogrāfu (DT)) saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām.

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

Ja kardioversija ir nepieciešama pirms 5 apiksabāna devu lietošanas, pacientam jāsaņem 10 mg piesātinošā deva un pēc tam pa 5 mg divas reizes dienā. Ja pacients atbilst devas samazināšanas kritērijiem (skatīt iepriekš *“Devas samazināšana”* un *“Nieru darbības traucējumi”*), devu lietošanas shēma jāsamazina līdz 5 mg piesātinošajai devai un turpmākai 2,5 mg devai divas reizes dienā. Piesātinošā deva ir jālieto vismaz 2 stundas pirms kardioversijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija, pirms kardioversijas jāpārliecinās, vai pacients ir lietojis apiksabānu, kā tika nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas saistībā ar antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

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

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

*Pediatriskā populācija*

Eliquis drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem ir noteikta tikai tādām indikācijām kā venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse. Dati par jaundzimušajiem un zāļu izmantošanu citām indikācijām nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Tādēļ Eliquis nav ieteicams lietot jaundzimušajiem un bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem citu indikāciju gadījumā, izņemot VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

Eliquis drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz mazāk par 18 gadiem nav noteikta, lietojot zāles trombembolijas profilaksei. Pašlaik pieejamie dati par trombembolijas profilaksi aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem

Iekšķīgai lietošanai

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

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

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Akūta klīniski būtiska asiņošana.
* Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
* Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas var būt pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesen veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesen pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
* Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*unfractionated heparin* - UFH), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrāna eteksilātu u.c.), izņemot īpašu situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no antikoagulantiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Asiņošanas risks

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

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

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks pretējas darbības līdzeklis (andeksanets alfa), kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību. Tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, protrombīna kompleksa koncentrātu (PKK) vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4 faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu pediatriskajiem un pieaugušajiem pacientiem, kuri ir saņēmuši apiksabānu.

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

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

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

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

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

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

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

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

Klīniskajā pētījumā augsta riska pacientiem pēc akūta koronārā sindroma bez priekškambaru mirgošanas, ko raksturoja multiplas kardiālas un nekardiālas blakusslimības un kuri lietoja ASS vai ASS kombinācijā ar klopidogrēlu, ziņots par ISTH masīvas asiņošanas riska nozīmīgu pieaugumu apiksabāna ietekmē (5,13% gadā) salīdzinājumā ar placebo (2,04% gadā).

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Trombolītiskie līdzekļi akūta išēmiska insulta terapijā

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

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

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

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm; tādēļ apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants* – DOAC), tajā skaitā apiksabāns, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvās procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena asiņošana, kas rastos, būs minimāla, tās lokalizācija nebūs kritiska un asiņošana būs viegli kontrolējama.

Ja operāciju vai invazīvo procedūru nav iespējams atlikt, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku. Asiņošanas risks jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

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

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

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī apiksabāna terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas, plānotas operācijas vai invazīvas procedūras dēļ pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar apiksabānu uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai punkcija

Ja tiek veikta neiroaksiāla anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacienti, kuri trombembolisku komplikāciju novēršanai ārstējas ar trombolītiskiem līdzekļiem, ir pakļauti epidurālas vai spinālas hematomas riskam, kuru rezultātā var rasties ilglaicīga vai nepārejoša paralīze. Šo atgadījumu risku palielina epidurāla ilgkatetra izmantošana pēc operācijas vai hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana. Epidurāls vai intratekāls ilgkatetrs jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms apiksabāna pirmās devas. Risku palielina arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas. Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāsamēro ar risku pacientam, kurš saņem antikoagulantus vai saņems antikoagulantus trombožu profilaksei.

Nav klīniskas pieredzes apiksabāna lietošanā pacientiem ar intratekālu vai epidurālu ilgkatetru. Ja rastos šāda vajadzība, tad, ņemot vērā apiksabāna FK īpašības, starp apiksabāna pēdējo devu un katetra izņemšanu jābūt vismaz 20−30 stundu intervālam (t.i., 2 x eliminācijas pusperiods) un pirms katetra izvilkšanas jāizlaiž vismaz viena deva. Nākamo apiksabāna devu drīkst lietot ne agrāk kā 5 stundas pēc katetra izņemšanas. Tāpat kā ar citiem jauniem antikoagulantiem, pieredze ar neiroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu saistībā ar neiroaksiālu blokādi.

Nav pieejami dati par neiroaksiālā katetra ievietošanas vai izņemšanas režīmu pediatriskajiem pacientiem apiksabāna lietošanas laikā. Šādos gadījumos jāpārtrauc apiksabāna lietošana un jāapsver īslaicīgas darbības parenterālu antikoagulantu ievadīšana.

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

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

Pacienti ar aktīvu vēzi

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

*Pieaugušie pacienti*

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

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

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

*Pediatriskie pacienti*

Pediatriskie pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti, un tādēļ apiksabānu nedrīkst saņemt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

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

Ķermeņa masa

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu ALAT/ASAT līmeni > 2 x NAR vai kopējo bilirubīnu ≥ 1,5 x NAR tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāveic aknu fukcionālie testi.

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P‑gp induktoriem

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

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

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE  recidīvu profilaksei apiksabāns jālieto piesardzīgi.

- apiksabāna lietošana DVT un PE ārstēšanai nav atļauta, jo var tikt ietekmēta efektivitāte.

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gūžas kaula kakliņa lūzuma operatīva ārstēšana

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

Laboratoriskie rādītāji

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

Informācija par palīgvielām

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

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

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

Vienlaicīga apiksabāna un ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) – spēcīga CYP3A4 un P‑gp inhibitora − lietošana 2 reizes palielina vidējo apiksabāna AUC un 1,6 reizes palielina vidējo apiksabāna Cmax.

Apiksabāna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku terapiju ar spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

CYP3A4 un P‑gp induktori

Vienlaicīga apiksabāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P‑gp induktora – lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksabāna AUC un Cmax. Apiksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksabāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, apiksabāns VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei jālieto piesardzīgi.

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

Antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori, SSRI/SNRI un NSPIL

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

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

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

I fāzes pētījumos, vienlaicīgi lietojot apiksabānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā), apiksabānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā vai prasugrelu (pa 60 mg un vēlāk pa 10 mg vienu reizi dienā), netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu agregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksabāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda efektam, kādu rada apiksabāns, lietots viens pats.

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

Neskatoties uz šo atradi, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, ja vienlaicīgi ar apiksabānu tiek lietoti antiagreganti. Apiksabāns jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti SSRI/SNRI, NSPIL, ASS un/vai P2Y12 inhibitori, jo šie līdzekļi var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

*In vitro* pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā pacientiem, netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 (IC50 > 45 μM) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 (IC50 > 20 μM). Līdz koncentrācijai 20 μM apiksabāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksabāns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P‑gp inhibitors.

Pētījumos veselām pētāmajām personām, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīna, naproksēna vai atenolola farmakokinētiku.

*Digoksīns*

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā) – P‑gp substrāta − lietošana neietekmēja digoksīna AUC un Cmax. Tādējādi apiksabāns neinhibē P‑gp substrātu transportu.

*Naproksēns*

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un naproksēna (500 mg), bieži izmantota NSPIL, devu, naproksēna AUC vai Cmax nemainījās.

*Atenolols*

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

Aktivētā ogle

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ar pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Iepriekš sniegtie dati par mijiedarbību tika iegūti pētījumos ar pieaugušajiem; lietojot zāles pediatriskajiem pacientiem, jāņem vērā 4.4. apakšpunktā norādītie brīdinājumi.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

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

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušajiem apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 7 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 21000 pacientu – vairāk nekā 5000 pacientu VTEp pētījumos, vairāk nekā 11000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 20 dienas, 1,7 gadi un 221 diena (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežas blakusparādības bija hemorāģijas, sasitumi, deguna asiņošana un hematomu rašanās (informāciju par nevēlamajām blakusparādībām pa indikācijām skatīt 3. tabulā).

VTEp pētījumos nevēlamas blakusparādības novēroja 11% pacientiem, kuri divas reizes dienā lietoja 2,5 mg lielas apiksabāna devas. Pētījumos, kuru laikā apiksabāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu, ar asiņošanu saistīto apiksabāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija 10%.

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz <1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pieaugušajiem VTEp, NVPM un VTEt gadījumos un pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem VTEt un VET recidīvu profilakses gadījumos.

Pediatriskajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 3. tabulā, ir noteikts, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pētījumā CV185325, kurā šie pacienti saņēma apiksabānu VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā**

| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **VTE profilakse pieaugušajiem, kam veikta plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšana (VTEp)** | **Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)** | **DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt) pieaugušajiem pacientiem** | **VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* | | | | |
| Anēmija | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Trombocitopēnija | Retāk | Retāk | Bieži | Bieži |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Paaugstināta jutība, alerģiska tūska un anafilakse | Reti | Retāk | Retāk | Bieži‡ |
| Nieze | Retāk | Retāk | Retāk\* | Bieži |
| Angioedēma | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Cerebrāla hemorāģija† | Nav zināms | Retāk | Reti | Nav zināms |
| *Acu bojājumi* | | |  |  |
| Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas) | Reti | Bieži | Retāk | Nav zināms |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Hemorāģija, hematoma | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija) | Retāk | Bieži | Retāk | Bieži |
| Intraabdomināla hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Nav zināms | Nav zināms |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | | | | |
| Deguna asiņošana | Retāk | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Asiņu spļaušana | Reti | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| Elpceļu hemorāģija | Nav zināms | Reti | Reti | Nav zināms |
| *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi* | | | | |
| Slikta dūša | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Gastrointestināla hemorāģija | Retāk | Bieži | Bieži | Nav zināms |
| Hemoroidāla hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| Mutes hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Bieži | Nav zināms |
| Asiņaini izkārnījumi | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana | Reti | Bieži | Bieži | Bieži |
| Retroperitoneāla hemorāģija | Nav zināms | Reti | Nav zināms | Nav zināms |
| *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi* | | | | |
| Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | Bieži | Bieži | Nav zināms |
| Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | Retāk | Bieži | Bieži |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | | | | |
| Ādas izsitumi | Nav zināms | Retāk | Bieži | Bieži |
| Alopēcija | Reti | Retāk | Retāk | Bieži |
| Daudzformu eritēma | Nav zināms | Ļoti reti | Nav zināms | Nav zināms |
| Ādas vaskulīts | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | | | | |
| Hemorāģija muskuļos | Reti | Reti | Retāk | Nav zināms |
| *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Hematūrija | Retāk | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* | | | | |
| Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija | Retāk | Retāk | Bieži | Ļoti bieži§ |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | | | | |
| Ievadīšanas vietas asiņošana | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| *Izmeklējumi* | | | | |
| Pozitīvs tests uz slēptām asinīm | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| *Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas* | | | | |
| Sasitums | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematomas veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Traumatiska hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |

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

† Termins “Cerebrāla hemorāģija” attiecas uz visa veida intrakraniālajām vai intraspinālajām hemorāģijām (piemēram, hemorāģisko insultu vai *putamen*, smadzenīšu, intraventrikulāro vai subdurālo hemorāģiju).

‡ Ietver anafilaktisku reakciju, paaugstinātu jutību pret zālēm un paaugstinātu jutību.

§ Ietver smagu menstruālo asiņošanu, asiņošanu periodā starp menstruācijām un vaginālu hemorāģiju.

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

Pediatriskā populācija

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 1 I fāzes un 3 II/III fāzes pētījumos, iesaistot 970 pacientus. No šiem pacientiem 568 saņēma vienu vai vairākas apiksabāna devas, un vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 1, 24, 331 un 80 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Izmantojot vecumam atbilstošu zāļu formu, pacienti saņēma devas, kas pielāgotas ķermeņa masai.

Kopumā apiksabāna drošuma profils pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem, un bija vienāds dažādās pediatriskajās vecuma grupās.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pediatriskajiem pacientiem bija deguna asiņošana un patoloģiska vagināla hemorāģija (nevēlamo blakusparādību profilu un biežumu atkarībā no indikācijas skatīt 3. tabulā).

Pediatriskajiem pacientiem par tādām blakusparādībām kā deguna asiņošana (ļoti bieži), patoloģiska vagināla hemorāģija (ļoti bieži), paaugstināta jutība un anafilakse (bieži), nieze (bieži), hipotensija (bieži), asiņaini izkārnījumi (bieži), palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis (bieži), alopēcija (bieži) un asiņošana pēc procedūras (bieži) tika ziņots biežāk nekā pieaugušajiem, kas tika ārstēti ar apiksabānu, bet tās klasificētas tajā pašā biežuma kategorijā kā pediatriskajiem pacientiem standarta aprūpes grupā; vienīgais izņēmums bija vagināla hemorāģija, jo standarta aprūpes grupā par šo blakusparādību tika ziņots bieži. Visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma vienlaicīgu ķīmijterapiju ļaundabīgā audzēja ārstēšanai, izņemot vienu gadījumu, tika ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstinājumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Apiksabāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

Tāda specifiska atgriezeniska līdzekļa (andeksaneta alfa) lietošana, kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību, pediatriskajā populācijā nav apstiprināta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var arī apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, PKK vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu.

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Apiksabānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora komplektos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati par pieaugušajiem pieejami tikai Rotachrom® heparīna hromogēnai analīzei. Anti-Xa faktora aktivitātei piemīt ļoti tieša saistība ar apiksabāna koncentrāciju plazmā – tai novēro maksimumu laikā, kad apiksabāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti ir apmēram lineāra plašam apiksabāna devas diapazonam. Rezultāti no pētījumiem par apiksabāna lietošanu pediatriskajiem pacientiem liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un AXA atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksabāna dokumentēto darbības mehānismu – selektīvs FXa inhibitors.

4. tabulā redzama sagaidāmā līdzsvara stāvokļa iedarbība un anti-Xa faktora aktivitāte katrā pieaugušo indikācijā. Pacientiem, kas apiksabānu lietoja VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa endoprotezēšanas operācijas, rezultātu svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,6  reizes. Pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri apiksabānu lietoja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstību rādītājs no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāks par 1,7. Pacientiem, kuri apiksabānu lietoja DVT un PE ārstēšanai vai recidivējoša DVT un PE profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 2,2 reizes.

**4. tabula. Sagaidāmā apiksabāna līdzsvara stāvokļa iedarbība un anti-Xa faktora aktivitāte**

|  | Apiks.  Cmax (ng/ml) | Apiks.  Cmin (ng/ml) | Apiks. anti-Xa faktora aktivitāte maks. (SV/ml) | Apiks. anti-Xa faktora aktivitāte min. (SV/ml) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Mediāna [5.; 95. procentīle] | | | |
| *VTE profilakse: gūžas vai ceļa plānveida endoprotezēšanas operācija* | | | | |
| 2,5 mg divas reizes dienā | 77 [41; 146] | 51 [23; 109] | 1,3 [0,67; 2,4] | 0,84 [0,37; 1,8] |
| *Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse: NVPM* | | | | |
| 2,5 mg divas reizes dienā\* | 123 [69; 221] | 79 [34; 162] | 1,8 [1,0; 3,3] | 1,2 [0,51; 2,4] |
| 5 mg divas reizes dienā | 171 [91; 321] | 103 [41; 230] | 2,6 [1,4; 4,8] | 1,5 [0,61; 3,4] |
| *DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt)* | | | | |
| 2,5 mg divas reizes dienā | 67 [30; 153] | 32 [11; 90] | 1,0 [0,46; 2,5] | 0,49 [0,17; 1,4] |
| 5 mg divas reizes dienā | 132 [59; 302] | 63 [22; 177] | 2,1 [0,91; 5,2] | 1,0 [0,33; 2,9] |
| 10 mg divas reizes dienā | 251 [111; 572] | 120 [41; 335] | 4,2 [1,8; 10,8] | 1,9 [0,64; 5,8] |

\* Populācija ar pielāgotu devu pēc 2 no 3 devu samazināšanas kritērijiem pētījumā ARISTOTLE.

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

Pediatriskā populācija

Apiksabāna pētījumos ar pediatriskajiem pacientiem tika izmantots STA® Liquid Anti-Xa apiksabāna analīzes komplekts. Šie pētījumi liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti (AXA) atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksabāna dokumentēto darbības mehānismu – selektīvs FXa inhibitors.

Pētījumā CV185155 svara kategorijā no 9 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 27,1 (22,2) ng/ml līdz 71,9 (17,3) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 30,3 (22) ng/ml un 80,8 (16,8) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 2,5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185362 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 67,1 (30,2) ng/ml un 213 (41,7) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 71,3 (61,3) ng/ml un 230 (39,5) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185325 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 47,1 (57,2) ng/ml un 146 (40,2) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 50 (54,5) ng/ml un 144 (36,9) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pediatriskajos pētījumos sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte norāda, ka kopējā populācijā apiksabāna koncentrācijas un AXA līmeņa svārstības līdzsvara koncentrācijā no augstākā līdz zemākajam līmenim bija aptuveni 3 reizes (min.; maks.: 2,65–3,22).

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Apiksabāna klīniskā programma tika veidota, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu VTE profilaksē plašam pieaugušu pacientu lokam, kam tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšana. Divos pivotālos, dubultmaskētos daudznacionālos pētījumos kopumā tika randomizēti 8464 pacienti, un tika salīdzināta iekšķīga 2,5 mg apiksabāna lietošana divas reizes dienā (4236 pacienti) ar 40 mg enoksaparīna lietošanu vienu reizi dienā (4228 pacienti). No visiem pacientiem 1262 pacienti (618 apiksabāna grupā) bija 75 gadus veci vai vecāki, 1004 pacienti (499 apiksabāna grupā) bija ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), 1495 pacienti (743 apiksabāna grupā) ar ĶMI ≥ 33 kg/m2 un 415 pacienti (203 apiksabāna grupā) ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pētījumā ADVANCE-3 tika iekļauti 5407 pacienti, kuriem tika veikta plānveida gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija un pētījumā ADVANCE-2 tika iekļauti 3057 pacienti, kuriem tika veikta plānveida ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija. Pētāmās personas saņēma vai nu 2,5 mg apiksabāna iekšķīgi divas reizes dienā (p.o. bid), vai arī 40 mg enoksaparīna subkutāni vienu reizi dienā (s.c. od). Pirmā apiksabāna deva tika lietota 12 līdz 24 stundas pēc operācijas, bet enoksaparīna terapija tika uzsākta 9 līdz 15 stundas pirms operācijas. Gan apiksabānu, gan enoksaparīnu lietoja 32–38 dienas pētījumā ADVANCE-3 un 10–14 dienas pētījumā ADVANCE-2.

Pamatojoties uz pacientu slimību vēsturi, ADVANCE-3 un ADVANCE-2 pacientu populācijā (8464 pacienti) 46% slimoja ar hipertensiju, 10% ar hiperlipidēmiju, 9% ar diabētu un 8% ar koronāro artēriju slimību.

Apiksabāns salīdzinājumā ar enoksaparīnu uzrādīja statistiski pārākus rezultātus, samazinot primārā mērķa kritērija – visu VTE izraisītu/jebkādas etioloģijas nāves gadījumu saliktā kritērija, sastopamības biežumu, kā arī lielā VTE mērķa kritērija – proksimālas DVT, neletālas PE un VTE izraisītu nāves gadījumu saliktā kritērija, sastopamības biežumu gan plānveida gūžas locītavas endoprotezēšanas grupā, gan plānveida ceļa locītavas endoprotezēšanas grupā (skatīt 5. tabulu).

**5. tabula. Efektivitātes rezultāti pivotālajos III fāzes pētījumos**

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

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 2,5 mg apiksabāna, novēroja līdzīgu drošuma mērķa kritēriju – masīvas asiņošanas, masīvas un KNNM asiņošanas saliktā kritērija un visa veida asiņošanas, sastopamības biežumu kā pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 40 mg enoksaparīna (skatīt 6. tabulu). Visi asiņošanas kritēriji ietvēra ķirurģiskās vietas asiņošanu.

**6. tabula. Asiņošanas rezultāti pivotālos III fāzes pētījumos\***

|  | **ADVANCE-3** | | **ADVANCE-2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Apiksabāns  2,5 mg iekšķīgi divas reizes dienā  35 ± 3 dienas | Enoksaparīns  40 mg s.c. vienu reizi dienā  35 ± 3 dienas | Apiksabāns  2,5 mg iekšķīgi divas reizes dienā  12 ± 2 dienas | Enoksaparīns  40 mg s.c. vienu reizi dienā  12 ± 2 dienas |
| Visi ārstētie | n = 2673 | n = 2659 | n = 1501 | n = 1508 |
| ***Ārstēšanas periods*** 1 | | | | |
| Masīva | 22 (0,8%) | 18 (0,7%) | 9 (0,6%) | 14 (0,9%) |
| Letāla | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Masīva + KNNM asiņošana | 129 (4,8%) | 134 (5,0%) | 53 (3,5%) | 72 (4,8%) |
| Visi | 313 (11,7%) | 334 (12,6%) | 104 (6,9%) | 126 (8,4%) |
| ***Pēcoperācijas ārstēšanas periods*** 2 | | | | |
| Masīva | 9 (0,3%) | 11 (0,4%) | 4 (0,3%) | 9 (0,6%) |
| Letāla | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Masīva + KNNM asiņošana | 96 (3,6%) | 115 (4,3%) | 41 (2,7%) | 56 (3,7%) |
| Visi | 261 (9,8%) | 293 (11,0%) | 89 (5,9%) | 103 (6,8%) |

\* Visi asiņošanas kritēriji ietvēra ķirurģiskās vietas asiņošanu.

1 Ietver notikumus, kas novēroti pēc pirmās enoksaparīna devas (pirms operācijas).

2 Ietver notikumus, kas novēroti pēc pirmās apiksabāna devas (pēc operācijas).

II un III fāzes pētījumos plānveida gūžas un ceļa protezēšanas operāciju gadījumā blakusparādību – asiņošanas, anēmijas un transamināžu noviržu (piemēram, AlAT līmeņa) – kopējā sastopamība pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, skaitliski bija mazāka nekā enoksaparīna lietošanas gadījumā.

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

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

Klīniskajā programmā (ARISTOTLE: apiksabāns *vs* varfarīns, AVERROES: apiksabāns *vs* ASS) pavisam randomizēti 23799 pieaugušie pacienti, no tiem 11927 tika randomizēti apiksabāna saņemšanai. Programma tika veidota, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem papildu riska faktoriem, proti:

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

*Pētījums ARISTOTLE*

Pētījumā ARISTOTLE pavisam randomizēts 18201 pieaugušais pacients dubultmaskētai terapijai ar apiksabānu 5 mg divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā atsevišķai pacientu grupai [4,7%]; skatīt 4.2. apakšpunktu) vai varfarīnu (INR mērķlielums robežās 2,0–3,0); pacienti pētāmo aktīvo vielu saņēma vismaz 20 mēnešus. Vidējais vecums bija 69,1 gads, vidējais *CHADS*2 skalas rādītājs bija 2,1, un 18,9% pacientu bija pārcietuši insultu vai TIL.

Šajā pētījumā apiksabāns, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija, proti, insulta (hemorāģiska vai išēmiska) un sistēmiskas embolijas novēršanas (skatīt 7. tabulā), bija statistiski nozīmīgi pārāks par varfarīnu.

**7. tabula. Efektivitātes rādītāji pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā ARISTOTLE**

|  | Apiksabāns  N = 9120  n (%/gadi) | Varfarīns  N = 9081  n (%/gadi) | Riska attiecība  (95% TI) | p vērtība |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Insults vai sistēmiska embolija | 212 (1,27) | 265 (1,60) | 0,79 (0,66; 0,95) | 0,0114 |
| Insults |  |  |  |  |
| išēmisks vai nenorādīts | 162 (0,97) | 175 (1,05) | 0,92 (0,74; 1,13) |  |
| hemorāģisks | 40 (0,24) | 78 (0,47) | 0,51 (0,35; 0,75) |  |
| Sistēmiska embolija | 15 (0,09) | 17 (0,10) | 0,87 (0,44; 1,75) |  |

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

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

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji – masīva asiņošana un visu iemeslu izraisītas nāves – pārbaudīti, izmantojot iepriekš noteiktu hierarhisku testēšanas stratēģiju, lai pētījumā kontrolētu kopējo I tipa kļūdu. Statistiski nozīmīgs pārākums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un visu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem (skatīt 8. tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārākums par varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

**8. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā ARISTOTLE**

|  | **Apiksabāns**  **N = 9088**  **n (%/gadi)** | **Varfarīns**  **N = 9052**  **n (%/gadi)** | **Riska attiecība**  **(95% TI)** | **p vērtība** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Asiņošana | | | | |
| Masīva\* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,6; 0,80) | < 0,0001 |
| letāla | 10 (0,06) | 37 (0,24) |  |  |
| intrakraniāla | 52 (0,33) | 122 (0,80) |  |  |
| Masīva + KNNM asiņošana† | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61; 0,75) | < 0,0001 |
| Kopā | 2356 (18,1) | 3060 (25,8) | 0,71 (0,68; 0,75) | < 0,0001 |
| Pārējie mērķa kritēriji | | | | |
| Visu iemeslu nāves | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Miokarda infarkts | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) |  |

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

†Klīniski nozīmīga nemasīva asiņošana.

Blakusparādību dēļ no pētījuma ARISTOTLE izstājās 1,8% apiksabāna grupas pacientu un 2,6% varfarīna grupas pacientu.

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

Pēc ISTH kritērijiem masīvas gastrointestinālas asiņošanas (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) incidence apiksabāna grupā bija 0,76%/gadā un varfarīna grupā – 0,86%/gadā.

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

*Pētījums AVERROES*

Pētījumā AVERROES randomizēti 5598, pēc pētnieka uzskata, KVA terapijai nepiemēroti pieaugušie pacienti, lai saņemtu vai nu 5 mg apiksabāna divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā noteiktiem pacientiem [6,4%]; skatīt 4.2. apakšpunktu), vai ASS. ASS tika lietota pētnieka parakstītā devā pa 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) vai 324 mg (6,6%) vienu reizi dienā. Pacienti saņēma pētāmo aktīvo vielu vidēji 14 mēnešus. Pacientu vidējais vecums bija 69,9 gadi, vidējais *CHADS2* rādītājs bija 2,0, un 13,6% pacientu bija iepriekš pārcietuši insultu vai TIL.

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

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

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

Pētījumā apiksabāns salīdzinājumā ar ASS bija statistiski nozīmīgi pārāks primārā mērķa kritērija – insulta (hemorāģiska, išēmiska vai nenorādīta) vai sistēmiskas embolijas – novēršanā (skatīt 9. tabulā).

**9. tabula. Galvenie efektivitātes galarezultāti pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā AVERROES**

|  | Apksabāns  N = 2807  n (%/gadi) | ASS  N = 2791  n (%/gadi) | Riska attiecība  (95% TI) | p vērtība |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Insults vai sistēmiska embolija\* | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | < 0,0001 |
| Insults |  |  |  |  |
| išēmisks vai nenorādīts | 43 (1,37) | 97 (3,11) | 0,44 (0,31; 0,63) |  |
| hemorāģisks | 6 (0,19) | 9 (0,28) | 0,67 (0,24; 1,88) |  |
| Sistēmiska embolija | 2 (0,06) | 13 (0,41) | 0,15 (0,03; 0,68) |  |
| Insults, sistēmiska embolija, MI vai vaskulāra nāve**\***† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Miokarda infarkts | 24 (0,76) | 28 (0,89) | 0,86 (0,50; 1,48) |  |
| Vaskulāra nāve | 84 (2,65) | 96 (3,03) | 0,87 (0,65; 1,17) |  |
| Visu iemeslu nāve† | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

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

† Sekundārais mērķa kritērijs.

Masīvas asiņošanas sastopamības ziņā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp apiksabānu un ASS (skatīt 10. tabulā).

**10. tabula. Asiņošanas gadījumi pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apiksabāns**  **N = 2798**  **n (%/gadi)** | **ASS**  **N = 2780**  **n (%/gadi)** | **Riska attiecība**  **(95% TI)** | **p vērtība** |
| Masīva asiņošana\* | 45 (1,41) | 29 (0,92) | 1,54 (0,96; 2,45) | 0,0716 |
| Letāla, n | 5 (0,16) | 5 (0,16) |  |  |
| Intrakraniāla, n | 11 (0,34) | 11 (0,35) |  |  |
| Masīva + KNNM asiņošana† | 140 (4,46) | 101 (3,24) | 1,38 (1,07; 1,78) | 0,0144 |
| Kopā | 325 (10,85) | 250 (8,32) | 1,30 (1,10; 1,53) | 0,0017 |

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

† Klīniski nozīmīga nemasīva asiņošana.

*NVPM pacienti ar AKS un/vai kuriem tiek veikta PKI*

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

Pacienti tika randomizēti līdz 14 dienām pēc AKS un/vai PKI šādās terapijas grupās: 5 mg apiksabāns divas reizes dienā (2,5 mg divas reizes dienā, ja atbilda diviem vai vairāk devas samazināšanas kritērijiem; 4,2% saņēma zemāko devu) vai VKA, kā arī ASS (81 mg vienu reizi dienā) vai placebo. Vidējais vecums bija 69,9 gadi, 94% randomizēto pacientu pacientu CHA2DS2-VASc rādītājs bija > 2 un 47% HAS-BLED rādītājs bija > 3. Pacientiem, kuri bija randomizēti VKA saņemšanai, procentuālais laiks terapeitiskajās robežās (TTR – *proportion of time in therapeutic range*) (INR 2–3) bija 56%, un 32% laika bija zem TTR un 12% laika virs TTR.

AUGUSTUS primārais mērķis bija novērtēt drošumu, ar ISTH masīvu vai KNNM asiņošanu kā primāro mērķa kritēriju. Salīdzinājumā starp apiksabānu un VKA ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro drošuma mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 241 (10,5%) un 332 (14,7%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā (RA = 0,69; 95% TI: 0,58; 0,82; divpusējs p<0,0001 līdzvērtībai un p<0,0001 pārākumam). VKA terapijai veiktās papildu analīzes, izmantojot TTR apakšgrupas, uzrādīja, ka visbiežākā asiņošana bija saistīta ar zemāko TTR kvartili. Asiņošanas biežums bija līdzīgs apiksabānam un TTR augstākajai kvartilei.

Salīdzinājumā starp ASS un placebo ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 367 (16,1%) un 204 (9,0%) pacientu attiecīgi ASS grupā un placebo grupā (RA = 1,88; 95% TI: 1,58; 2,23; divpusējais p<0,0001).

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

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

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

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

*Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija*

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

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

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

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

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

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

*Pētījums AMPLIFY*

Pētījumā *AMPLIFY* 5395 pieaugušie pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar apiksabānu (perorāli pa 10 mg apiksabāna divas reizes dienā 7 dienas un vēlāk pa 5 mg apiksabāna divas reizes dienā 6 mēnešus) vai enoksaparīnu pa 1 mg/kg divas reizes dienā subkutāni vismaz 5 dienu garumā (līdz sasniedz INR ≥ 2) un varfarīnu (līdz sasniedz mērķa INR 2,0–3,0) perorāli 6 mēnešu garumā.

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

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

Pētījuma laikā saskaņā ar vērtēšanas kritēriju (apstiprinātas recidivējošas simptomātiskas VTE – neletālas DVT vai neletālas PE, vai ar VTE saistītu nāves gadījumu sastopamības) analīzes apvienotajiem mērķa kritērijiem tika novērots, ka apiksabāns nav mazāk iedarbīgs par enoksaparīnu/varfarīnu (skatīt 11. tabulu).

**11. tabula. Pētījumā *AMPLIFY* iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti**

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

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

Apiksabāna VTE sākumterapijas efektivitāte visiem pacientiem, kuriem tika ārstēta PE (relatīvais risks 0,9; 95% TI, 0,5–1,6) vai DVT (relatīvais risks 0,8; 95% TI, 0,5–1,3), bija vienāda. Efektivitāte apakšgrupās, tajā skaitā tajās, kas bija definētas pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (ĶMI), nieru darbības, PE indeksa, DVT radīto trombu lokalizācijas un heparīna lietošanas anamnēzē, kopumā bija vienāda.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Šajā pētījumā primārajā, ar drošumu saistītajā mērķa kritērijā apiksabāns bija statistiski pārāks par enoksaparīnu/varfarīnu (relatīvais risks 0,31; 95% TI, 0,17–0,55, p-vērtība < 0,0001) (skatīt 12. tabulu).

**12. tabula. Pētījumā *AMPLIFY* iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti**

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

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

*Pētījums AMPLIFY-EXT*

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

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

Šajā pētījumā abas apiksabāna devas bija statistiski pārākas par placebo primārajā mērķa kritērijā, kas bija definēts kā simptomātisku recidivējošu VTE – neletālu DVT vai neletālu PE, vai jebkura iemesla izraisītu nāves gadījumu skaits (skatīt 13. tabulu).

**13. tabula. Pētījumā *AMPLIFY-EXT* iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti**

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

¥ p-vērtība < 0,0001

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

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

Apiksabāna efektivitāte saistībā ar VTE recidīvu profilaksi saglabājās visās apakšgrupās, arī tajās, kas definētas pēc vecuma, dzimuma, ĶMI un nieru darbības.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība ārstēšanas periodā. Pētījuma laikā masīvas asiņošanas sastopamība pēc abu apiksabāna devu lietošanas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīga no tās, kas novērota pēc placebo lietošanas. Grupās, kurās divas reizes dienā tika lietotas 2,5 mg lielas apiksabāna devas vai placebo, netika novērota statistiski nozīmīga masīvas asiņošanas + KNNM asiņošanas, nelielas vai jebkuras formas asiņošanas sastopamības atšķirība (skatīt 14. tabulu).

**14. tabula. Pētījumā *AMPLIFY-EXT* iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti**

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

Masīva kuņģa-zarnu trakta asiņošana (saskaņā ar STHB klasifikāciju) tika novērota 1 pacientam (0,1%), kuru ārstēja ar 5 mg apiksabāna divas reizes dienā devu, nevienam pacientam no tiem, kuri lietoja 2,5 mg divas reizes dienā devu, un 1 (0,1%) placebo saņēmušam pacientam.

Pediatriskā populācija

*Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem*

Pētījums CV185325 bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, daudzcentru pētījums par apiksabāna lietošanu VTE ārstēšanai pediatriskajiem pacientiem. Šajā aprakstošajā efektivitātes un drošuma pētījumā tika iekļauti 217 pediatriskie pacienti, kuriem antikoagulantu lietošana bija nepieciešama VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei; 137 pacienti 1. vecuma grupā (12 līdz < 18 gadi), 44 pacienti 2. vecuma grupā (2 līdz < 12 gadi), 32 pacienti 3. vecuma grupā (28 dienas līdz < 2 gadiem) un 4 pacienti 4. vecuma grupā (no dzimšanas līdz < 28 dienām). VTE indekss tika apstiprināts ar attēldiagnostikas metodi un tika neatkarīgi novērtēts. Pirms randomizācijas pacienti saņēma standarta aprūpi, kas ietvēra antikoagulanu lietošanu 14 dienas (vidējais (SN) standarta aprūpes ilgums, izmantojot antikoagulantus, līdz pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai bija 4,8 (2,5) dienas, un 92,3% pacientu pētāmo zāļu lietošana tika uzsākta pēc ≤ 7 dienām). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vecumam atbilstošas apiksabāna zāļu formas (devas pielāgotas ķermeņa masai, kas atbilst pieaugušo piesātinošajai devai 10 mg divas reizes dienā 7 dienas, kam seko 5 mg divas reizes dienā) vai standarta aprūpes saņemšanai. Pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem standarta aprūpe ietvēra mazmolekulārus heparīnus (*low molecular weight heparins* - LMWH), nefrakcionētus heparīnus (UFH) vai K vitamīna antagonistus (KVA). Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 2 gadiem standarta aprūpe ietvēra tikai heparīnus (UFH vai LMWH). Galvenā ārstēšanas fāze ilga no 42 līdz 84 dienām pacientiem vecumā < 2 gadiem un 84 dienas pacientiem vecumā > 2 gadiem. Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem, kuri tika randomizēti apiksabāna saņemšanai, pagarinājuma fāzē bija iespēja turpināt ārstēšanu ar apiksabānu vēl 6 līdz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra ar attēldiagnostikas metodi noteiktu un apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu un ar VTE saistītu nāvi. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja ar VTE saistītu nāvi. Kopumā 4 (2,8%) pacientiem apiksabāna grupā un 2 (2,8%) pacientiem standarta aprūpes grupā bija vismaz 1 apstiprināts simptomātisks vai asimptomātisks VTE recidīvs.

Apiksabāna grupā 143 ārstētajiem pacientiem zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 84,0 dienas. Zāļu lietošanas ilgums pārsniedza 84 dienas 67 (46,9%) pacientiem. Primārais drošuma mērķa kritērijs, kas ir masīvas un KNNM asiņošanas saliktais kritērijs, tika novērots 2 (1,4%) pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, salīdzinot ar 1 (1,4%) pacientu, kurš saņēma standarta aprūpi, ar riska attiecību (*risk ratio* – RR) 0,99 (95% TI: 0,1; 10,8). Visos gadījumos tā bija KNNM asiņošana. Par nelielu asiņošanu tika ziņots 51 (35,7%) pacientam apiksabāna grupā un 21 (29,6%) pacientam standarta aprūpes grupā ar RR 1,19 (95% TI: 0,8; 1,8).

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai vairākiem šādiem kritērijiem: a (i) letāla asiņošana; (ii) klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar Hgb samazināšanos vismaz par 20 g/l (2 g/dl) 24 stundu periodā; (iii) asiņošana, kas ir retroperitoneāla, plaušu, intrakraniāla vai citā veidā saistīta ar centrālo nervu sistēmu; un (iv) asiņošana, kuras novēršanai nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās operāciju blokā (tajā skaitā izmantojot intervences radioloģiju).

KNNM asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai abiem no šiem nosacījumiem: (i) atklāta asiņošana, kuras dēļ tiek ievadīti asins produkti un kas nav tieši attiecināma uz personas pamata veselības stāvokli, un (ii) asiņošana, kurai nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās, iejaukšanās hemostāzes atjaunošanai, izņemot operāciju blokā veikto.

Neliela asiņošana tika definēta kā jebkurš atklāts vai makroskopisks asiņošanas pierādījums, kas neatbilst iepriekš minētajiem masīvas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas kritērijiem. Menstruālā asiņošana tika klasificēta kā neliela asiņošana, nevis klīniski būtiska nenozīmīga asiņošana.

53 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījuma pagarinājuma fāzē un tika ārstēti ar apiksabānu, netika ziņots par simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu vai ar VTE saistītu nāvi. Pagarinājuma fāzē nevienam pacientam netika konstatēta nopietna vai KNNM asiņošana. Pagarinājuma fāzē astoņiem (8/53; 15,1%) pacientiem bija nelielas asiņošanas gadījumi.

Apiksabāna grupā bija 3 nāves gadījumi, bet standarta aprūpes grupā bija 1 nāves gadījums; pētnieks šos visus gadījumus novērtēja kā nesaistītus ar ārstēšanu. Neviens no šiem nāves gadījumiem nebija saistīts ar VTE vai asiņošanas notikumu saskaņā ar neatkarīgās notikumu vērtēšanas komitejas lēmumu.

Apiksabāna drošuma datu bāze pediatriskajiem pacientiem balstās uz datiem no pētījuma CV185325 par VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi, tā ir papildināta ar datiem no pētījumiem PREVAPIX-ALL un SAXOPHONE par VTE primāro profilaksi, kā arī datiem no vienas devas pētījuma CV185118. Tajā iekļauti 970 pediatriskie pacienti, no kuriem 568 saņēma apiksabānu.

Pediatriskajiem pacientiem primāra VTE profilakse neietilpst apstiprināto indikāciju sarakstā.

*VTE profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar akūtu limfoblastisku leikozi vai limfoblastisku limfomu (ALL, LL)*

Pētījumā PREVAPIX-ALL pavisam 512 pacienti ≥ 1 līdz < 18 gadu vecumā ar jaunatklātu ALL vai LL un uzsāktu indukcijas ķīmijterapiju, ieskaitot asparagināzes ievadīšanu caur centrālo venozo pieeju, tika randomizēti attiecībā 1:1 atklātai trombozes profilaksei ar apiksabānu vai standarta aprūpei (bez sistēmiskas antikoagulantu terapijas). Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 15. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 2,5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Zāļu iedarbības ilguma mediāna apiksabāna grupā bija 25 dienas.

**15. tabula. Apiksabāna devas PREVAPIX-ALL pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 10,5 kg | 0,5 mg divas reizes dienā |
| 10,5 līdz < 18 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg divas reizes dienā |

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku neletālu dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju, smadzeņu venozā sinusa trombozi un venozas trombembolijas izraisītu nāvi. Primārā efektivitātes mērķa kritērija sastopamība apiksabāna grupā bija 31 (12,1%) salīdzinājumā ar 45 (17,6%) standarta aprūpes grupā. Relatīvā riska samazināšanās nebija statistiski nozīmīga.

Drošuma mērķa kritēriji tika apstiprināti saskaņā ar ISTH kritērijiem. Primāro drošuma mērķa kritēriju, masīvu asiņošanu, novēroja 0,8% pacientu katrā ārstēšanas grupā. KNNM asiņošanu novēroja 11 pacientiem (4,3%) apiksabāna grupā un 3 pacientiem (1,2%) standarta aprūpes grupā. Visbiežāk sastopamais KNNM asiņošanas notikums, kas noteica ārstēšanas atšķirību, bija viegla līdz vidēji smaga deguna asiņošana. Nelielas asiņošanas notikumus novēroja 37 pacientiem apiksabāna grupā (14,5%) un 20 pacientiem (7,8%) standarta aprūpes grupā.

*Trombembolijas (TE) profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību*

Randomizētā (attiecībā 2:1), atklātā, daudzcentru, salīdzinošā pētījumā SAXOPHONE tika iekļauti pacienti 28 dienu līdz < 18 gadu vecumā ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību, kuras gadījumā nepieciešama antikoagulantu terapija. Pacienti saņēma apiksabānu vai standarta aprūpi trombozes profilaksei ar K vitamīna antagonistu vai mazmolekulāro heparīnu. Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 5 mg divas reizes dienā (skatīt 16. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Vidējais zāļu iedarbības ilgums apiksabāna grupā bija 331 diena.

**16. tabula. Apiksabāna devas SAXOPHONE pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz <9 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 9 līdz <12 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 12 līdz <18 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz <25 kg | 3 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz <35 kg | 4 mg divas reizes dienā |
| ≥35 kg | 5 mg divas reizes dienā |

Primārais saliktais drošuma mērķa kritērijs, kas ietvēra apstiprinātu ISTH masīvu asiņošanu un KNNM asiņošanu, novērots 1 (0,8%) no 126 pacientiem apiksabāna grupā un 3 (4,8%) no 62 pacientiem standarta aprūpes grupā. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā apstiprināta masīva asiņošana, KNNM asiņošana un visi asiņošanas notikumi sastopamības biežuma ziņā bija salīdzināmi abās ārstēšanas grupās. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā zāļu lietošanas pārtraukšana nevēlama notikuma, nepanesības vai asiņošanas dēļ ziņoti 7 (5,6%) pacientiem apiksabāna grupā un 1 (1,6%) pacientam standarta aprūpes grupā. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja trombemboliskus notikumus. Nevienā ārstēšanas grupā nenovēroja nāves gadījumus.

Šis bija prospektīvs pētījums aprakstošai efektivitātes un drošuma analīzei, jo paredzamā TE un asiņošanas notikumu sastopamība šajā populācijā ir zema. Zemās TE sastopamības dēļ šajā pētījumā nebija iespējams veikt galīgo riska un ieguvuma novērtējumu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par venozās trombembolijas ārstēšanu ar Eliquis vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

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

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

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

Pēc sasmalcinātas un 60 ml G5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos veselām pētāmajām personām, kuras iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tabletes devu.

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

Pediatriskā populācija

Apiksabāns ātri uzsūcas, pediatriskajiem pacientiem sasniedzot maksimālo koncentrāciju (Cmax) aptuveni 2 stundas pēc vienas devas lietošanas.

Izkliede

Pieaugušajiem ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izkliedes tilpums (Vss) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

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

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

Bērniem apiksabāna kopējais šķietamais klīrenss ir aptuveni 3,0 l/h.

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

Dati par apiksabāna saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām pediatriskajā populācijā nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 gadiem smagi nieru darbības traucējumi tiek definēti šādi: aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) mazāks par 30 ml/min/1,73 m2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL). Pētījumā CV185325 pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, izmantotās robežvērtības, kas atbilst smagiem nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā dzimumu un postnatālo vecumu, ir apkopotas 17. tabulā zemāk; katra no tām atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2 ĶVL pacientiem, kuri ir ≥ 2 gadus veci.

**17. tabula. aGFĀ atbilstības robežvērtības pētījumā CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatālais vecums (dzimums)** | **GFĀ atsauces diapazons**  **(ml/min/1,73 m2)** | **aGFĀ atbilstības robežvērtība\*** |
| 1 nedēļa (vīrieši un sievietes) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 nedēļas (vīrieši un sievietes) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 nedēļas līdz < 2 gadiem (vīrieši un sievietes) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 gadi (vīrieši un sievietes) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (vīrieši) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (sievietes) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \* Atbilstības robežvērtība dalībai CV185325 pētījumā, kurā aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) tika aprēķināts, pamatojoties uz atjaunināto *Bedside Schwartz* vienādojumu (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009.). Šī protokola robežvērtība atbilda aGFĀ, kuru nesasniedzot, tika uzskatīts, ka potenciālajam pacientam ir “nepietiekama nieru darbība” un tas nevar piedalīties pētījumā CV185325. Katra robežvērtība tika definēta kā aGFĀ < 30% 1 standartnovirzes (SN) ietvaros zem GFĀ atsauces diapazona, ņemot vērā vecumu un dzimumu. Robežvērtības pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2, kas ir vispārpieņemta smagas nieru mazspējas definīcija pacientiem, kuri ir vecāki par 2 gadiem. | | |

Pediatriskie pacienti ar glomerulu filtrācijas ātrumu ≤ 55 ml/min/1,73 m2 pētījumā CV185325 nepiedalījās, lai gan pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m2 ĶVL) atbilda kritērijiem. Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar apiksabānu, pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Dzimums

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

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no dzimuma nav pētītas.

Etniskā piederība un rase

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

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no etniskās piederības un rases nav pētītas.

Ķermeņa masa

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

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām katrai ķermeņa masas kategorijai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Līdzīgi apiksabāna FK/FD novērtējuma rezultāti pediatriskajiem pacientiem liecina par lineāru sakarību starp apiksabāna koncentrāciju un AXA. Tas atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Nātrija kroskarmeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija‑PVH/PVdH blisteri. Kastītes ar 10, 20, 60, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija‑PVH/PVdH perforēti dozējamu vienību blisteri ar 60 x 1 apvalkotu tableti un 100 x 1 apvalkotu tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/001

EU/1/11/691/002

EU/1/11/691/003

EU/1/11/691/004

EU/1/11/691/005

EU/1/11/691/013

EU/1/11/691/015

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 18. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 103 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozā, ovālas tabletes (10 mm x 5 mm) ar iespiestu skaitli 894 vienā pusē un 5 – otrā pusē.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Pieaugušie

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

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

Pediatriskā populācija

Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

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

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

*Devas samazināšana*

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

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

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

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

**1. tabula. Ieteiktās devas (VTEt)**

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

Visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*VTE terapija un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem*

Ārstēšana ar apiksabānu bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem jāsāk pēc tam, kad ir pabeigta vismaz 5 dienu ilga sākotnējā terapija ar parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana ar apiksabānu pediatriskajiem pacientiem balstās uz devu, kas noteikta atbilstoši ķermeņa masas kategorijai. Ieteicamās apiksabāna devas pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg norādītas 2. tabulā.

**2. tabula. Ieteiktās devas VTE terapijai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. diena | | 8. diena un turpmāk | |
| Ķermeņa masa (kg) | Devu shēma | Maksimālā dienas deva | Devu shēma | Maksimālā dienas deva |
| ≥ 35 | 10 mg divas reizes dienā | 20 mg | 5 mg divas reizes dienā | 10 mg |

Pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu < 35 kg skatīt Eliquis granulu atveramajās kapsulās un Eliquis apvalkoto granulu paciņās zāļu aprakstus.

Pamatojoties uz VTE ārstēšanas vadlīnijām pediatriskajai populācijai, visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Izlaista deva pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem*

Aizmirstā rīta deva jālieto nekavējoties, kad tas tiek konstatēts, un to var lietot kopā ar vakara devu. Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā, pacients nedrīkst lietot divas devas nākamajā rītā. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

*Terapijas maiņa*

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

*Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis*

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

*Pāreja no Eliquis uz KVA terapiju*

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

*Gados vecāki cilvēki*

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

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

*Nieru darbības traucējumi*

*Pieaugušie pacienti*

Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāpiemēro šādi ieteikumi:

- DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un gados vecākiem pacientiem (≥ 80 gadus veciem pacientiem) vai pacientiem ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kuriem kreatinīna līmenis serumā ir ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromoli/l), devas pielāgošana ir nepieciešama (skatīt apakšvirsrakstu augstāk “*Devas* *samazināšana*”). Ja nav spēkā citi devas samazināšanas kritēriji (vecums, ķermeņa masa), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

- DVT un PE ārstēšanai, kā arī DVT un PE (VTEt) recidīvu profilaksei apiksabāns jālieto piesardzīgi,

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā.

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

*Pediatriskā populācija*

Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par pediatriskajiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

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

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

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

Pacienti ar palielinātu aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (ALAT)/aspartātaminotransferāzes (ASAT) > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna ≥ 1,5 x NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Eliquis šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms Eliquis terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi.

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

*Ķermeņa masa*

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

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

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām atbilstoši ķermeņa masas kategorijai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija (NVPM)*

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

*Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija*

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

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, pirms kardioversijas ir jāapsver kreisā priekškambara tromba iespējamības izslēgšana, izmantojot attēldiagnostikas metodes (piemēram, transezofagālo ehokardiogrāfiju (TEE) vai skenēšanu ar datortomogrāfu (DT)) saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām.

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

Ja kardioversija ir nepieciešama pirms 5 apiksabāna devu lietošanas, pacientam jāsaņem 10 mg piesātinošā deva un pēc tam pa 5 mg divas reizes dienā. Ja pacients atbilst devas samazināšanas kritērijiem (skatīt iepriekš “*Devas samazināšana”* un “*Nieru darbības traucējumi”*), devu lietošanas shēma jāsamazina līdz 5 mg piesātinošajai devai un turpmākai 2,5 mg devai divas reizes dienā. Piesātinošā deva ir jālieto vismaz 2 stundas pirms kardioversijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija, pirms kardioversijas jāpārliecinās, vai pacients ir lietojis apiksabānu, kā tika nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas saistībā ar antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

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

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

*Pediatriskā populācija*

Eliquis drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem ir noteikta tikai tādām indikācijām kā VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse. Dati par jaundzimušajiem un zāļu izmantošanu citām indikācijām nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Tādēļ Eliquis nav ieteicams lietot jaundzimušajiem un bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem citu indikāciju gadījumā, izņemot VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

Eliquis drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz mazāk par 18 gadiem nav noteikta, lietojot zāles trombembolijas profilaksei. Pašlaik pieejamie dati par trombembolijas profilaksi aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem

Iekšķīgai lietošanai

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

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

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Akūta klīniski būtiska asiņošana.
* Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
* Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par ar masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas var būt pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesen veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesen pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
* Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*unfractionated heparins* - UFH), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrāna eteksilātu u.c.), izņemot specifisku situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no antikoagulanta (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Asiņošanas risks

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

Lai gan netiek prasīts apiksabāna terapijas laikā kontrolēt iedarbību, tomēr kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa faktora tests var būt noderīgs īpašās situācijās, kad zināšanas par apiksabāna iedarbību var līdzēt pieņemt klīnisko lēmumu, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks, pretējas darbības līdzeklis (andeksanets alfa), kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību. Tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, protrombīna kompleksa koncentrātu (PKK) vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4 faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu pediatriskajiem un pieaugušajiem pacientiem, kuri ir saņēmuši apiksabānu.

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

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

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

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

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

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

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

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

Klīniskajā pētījumā ar augsta riska pacientiem pēc akūta koronārā sindroma bez priekškambaru mirgošanas, ko raksturoja multiplas kardiālas un nekardiālas blakusslimības, un kuri lietoja ASS vai ASS kombinācijā ar klopidogrēlu, ziņots par ISTH masīvas asiņošanas riska nozīmīgu pieaugumu apiksabāna ietekmē (5,13% gadā) salīdzinājumā ar placebo (2,04% gadā).

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Trombolītiskie līdzekļi akūta išēmiska insulta terapijā

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

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

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

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm; tādēļ apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants* – DOAC), tajā skaitā apiksabāns, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvās procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena asiņošana, kas rastos, būs minimāla, tās lokalizācija nebūs kritiska un asiņošana būs viegli kontrolējama.

Ja operāciju vai invazīvo procedūru nav iespējams atlikt, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku. Asiņošanas risks jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

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

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

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī apiksabāna terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas, plānotas operācijas vai invazīvas procedūras dēļ pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar apiksabānu uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai punkcija

Ja tiek veikta neiroaksiāla anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacienti, kuri trombembolisku komplikāciju novēršanai ārstējas ar trombolītiskiem līdzekļiem, ir pakļauti epidurālas vai spinālas hematomas riskam, kuru rezultātā var rasties ilglaicīga vai nepārejoša paralīze. Šo atgadījumu risku palielina epidurāla ilgkatetra izmantošana pēc operācijas vai hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana. Epidurāls vai intratekāls ilgkatetrs jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms apiksabāna pirmās devas. Risku palielina arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas. Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāsamēro ar risku pacientam, kurš saņem antikoagulantus vai saņems antikoagulantus trombožu profilaksei.

Nav klīniskas pieredzes apiksabāna lietošanā pacientiem ar intratekālu vai epidurālu ilgkatetru. Ja rastos šāda vajadzība, tad, ņemot vērā apiksabāna FK īpašības, starp apiksabāna pēdējo devu un katetra izņemšanu jābūt vismaz 20−30 stundu intervālam (t.i., 2 x eliminācijas pusperiods) un pirms katetra izvilkšanas jāizlaiž vismaz viena deva. Nākamo apiksabāna devu drīkst lietot ne agrāk kā 5 stundas pēc katetra izņemšanas. Tāpat kā ar citiem jauniem antikoagulantiem, pieredze ar neiroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu saistībā ar neiroaksiālu blokādi.

Nav pieejami dati par neiroaksiālā katetra ievietošanas vai izņemšanas režīmu pediatriskajiem pacientiem apiksabāna lietošanas laikā. Šādos gadījumos jāpārtrauc apiksabāna lietošana un jāapsver īslaicīgas darbības parenterālu antikoagulantu ievadīšana.

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

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

Pacienti ar aktīvu vēzi

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

*Pieaugušie pacienti*

Ierobežoti klīniski dati liecina, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) plazmā palielinās apiksabāna koncentrācija, kas var palielināt asiņošanas risku. DVT un PE ārstēšanai, kā arī DVT un PE recidīvu profilaksei (VTEt) pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem apiksabāns jālieto piesardzīgi (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

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

*Pediatriskie pacienti*

Pediatriskie pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti, un tādēļ apiksabānu nedrīkst saņemt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

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

Ķermeņa masa

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu ALAT/ASAT līmeni > 2 x NAR vai kopējo bilirubīnu ≥ 1,5 x NAR tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāveic aknu funkcionālie testi.

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P‑gp induktoriem

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

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

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM, kā arī DVT un PE recidīvu profilaksei apiksabāns jālieto piesardzīgi;

- apiksabāna lietošana DVT un PE ārstēšanai nav atļauta, jo var tikt ietekmēta efektivitāte.

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskie rādītāji

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

Informācija par palīgvielām

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

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

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

Vienlaicīga apiksabāna un ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) – spēcīga CYP3A4 un P‑gp inhibitora − lietošana 2 reizes palielina vidējo apiksabāna AUC un 1,6 reizes palielina vidējo apiksabāna Cmax.

Apiksabāna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku terapiju ar spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

CYP3A4 un P‑gp induktori

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

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

Antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori, SSRI/SNRI un NSPIL

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

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

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

I fāzes pētījumos, vienlaicīgi lietojot apiksabānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā), apiksabānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā vai prasugrelu (pa 60 mg un vēlāk pa 10 mg vienu reizi dienā), netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu agregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksabāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda efektam, kādu rada apiksabāns, lietots viens pats.

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

Neskatoties uz šo atradi, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, ja vienlaicīgi ar apiksabānu tiek lietoti antiagreganti. Apiksabāns jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti SSRI/SNRI, NSPIL, ASS un/vai P2Y12 inhibitori, jo šie līdzekļi var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

*In vitro* pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā, pacientiem netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 (IC50 > 45 μM) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 (IC50 > 20 μM). Līdz koncentrācijai 20 μM apiksabāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksabāns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P‑gp inhibitors.

Pētījumos veselām pētāmajām personām, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīna, naproksēna vai atenolola farmakokinētiku.

*Digoksīns*

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā), P‑gp substrāta, lietošana neietekmēja digoksīna AUC un Cmax. Tādējādi apiksabāns neinhibē P‑gp substrātu transportu.

*Naproksēns*

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un naproksēna (500 mg), bieži izmantota NSPIL, devu, naproksēna AUC vai Cmax nemainījās.

*Atenolols*

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

Aktivētā ogle

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ar pediatriskajiem pacientiem nav veikti. Iepriekš sniegtie dati par mijiedarbību tika iegūti pētījumos ar pieaugušajiem; lietojot zāles pediatriskajiem pacientiem, jāņem vērā 4.4. apakšpunktā norādītie brīdinājumi.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

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

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušajiem apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 4 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 15000 pacientu – vairāk nekā 11000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 1,7 gadi un 221 diena (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežas blakusparādības bija hemorāģijas, sasitumi, deguna asiņošana un hematomu rašanās (informāciju par nevēlamajām blakusparādībām pa indikācijām skatīt 3. tabulā).

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pieaugušajiem NVPM un VTEp vai VTEt gadījumos un pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem VTEt un VET recidīvu profilakses gadījumos.

Pediatriskajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 3. tabulā, ir noteikts, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pētījumā CV185325, kurā šie pacienti saņēma apiksabānu VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā**

| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)** | | **DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt) pieaugušajiem pacientiem** | **VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* | | | | |
| Anēmija | Bieži | | Bieži | Bieži |
| Trombocitopēnija | Retāk | | Bieži | Bieži |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | | | | |
| Paaugstināta jutība, alerģiska tūska un anafilakse | Retāk | Retāk | | Bieži‡ |
| Nieze | Retāk | | Retāk\* | Bieži |
| Angioedēma | Nav zināms | | Nav zināms | Nav zināms |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Cerebrāla hemorāģija† | Retāk | | Reti | Nav zināms |
| *Acu bojājumi* | | | | |
| Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas) | Bieži | | Retāk | Nav zināms |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Hemorāģija, hematoma | Bieži | | Bieži | Bieži |
| Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija) | Bieži | | Retāk | Bieži |
| Intraabdomināla hemorāģija | Retāk | | Nav zināms | Nav zināms |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | | | | |
| Deguna asiņošana | Bieži | | Bieži | Ļoti bieži |
| Asiņu spļaušana | Retāk | | Retāk | Nav zināms |
| Elpceļu hemorāģija | Reti | | Reti | Nav zināms |
| *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi* | | | | |
| Slikta dūša | Bieži | | Bieži | Bieži |
| Gastrointestināla hemorāģija | Bieži | | Bieži | Nav zināms |
| Hemoroidāla hemorāģija | Retāk | | Retāk | Nav zināms |
| Mutes hemorāģija | Retāk | | Bieži | Nav zināms |
| Asiņaini izkārnījumi | Retāk | | Retāk | Bieži |
| Taisnās zarnas hemorāģija, smaganu asiņošana | Bieži | | Bieži | Bieži |
| Retroperitoneāla hemorāģija | Reti | | Nav zināms | Nav zināms |
| *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi* | | | | |
| Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs | Retāk | | Retāk | Bieži |
| Gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Bieži | | Bieži | Nav zināms |
| Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | | Bieži | Bieži |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | | | | |
| Ādas izsitumi | Retāk | | Bieži | Bieži |
| Alopēcija | Retāk | | Retāk | Bieži |
| Daudzformu eritēma | Ļoti reti | | Nav zināms | Nav zināms |
| Ādas vaskulīts | Nav zināms | | Nav zināms | Nav zināms |
| *Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | | | | |
| Hemorāģija muskuļos | Reti | | Retāk | Nav zināms |
| *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Hematūrija | Bieži | | Bieži | Bieži |
| Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija | Nav zināms | | Nav zināms | Nav zināms |
| *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* | | | | |
| Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija | Retāk | | Bieži | Ļoti bieži§ |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | | | | |
| Ievadīšanas vietas asiņošana | Retāk | | Retāk | Nav zināms |
| *Izmeklējumi* | | |  |  |
| Pozitīvs tests uz slēptām asinīm | Retāk | | Retāk | Nav zināms |
| *Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas* | | | | |
| Sasitums | Bieži | | Bieži | Bieži |
| Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematomas veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā | Retāk | | Retāk | Bieži |
| Traumatiska hemorāģija | Retāk | | Retāk | Nav zināms |

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

† Termins “Cerebrāla hemorāģija” attiecas uz visa veida intrakraniālajām vai intraspinālajām hemorāģijām (piemēram, hemorāģisko insultu vai *putamen*, smadzenīšu, intraventrikulāro vai subdurālo hemorāģiju).

‡ Ietver anafilaktisku reakciju, paaugstinātu jutību pret zālēm un paaugstinātu jutību.

§ Ietver smagu menstruālo asiņošanu, asiņošanu periodā starp menstruācijām un vaginālu hemorāģiju.

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

Pediatriskā populācija

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 1 I fāzes un 3 II/III fāzes pētījumos, iesaistot 970 pacientus. No šiem pacientiem 568 saņēma vienu vai vairākas apiksabāna devas, un vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 1, 24, 331 un 80 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Izmantojot vecumam atbilstošu zāļu formu, pacienti saņēma devas, kas pielāgotas ķermeņa masai.

Kopumā apiksabāna drošuma profils pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem, un bija vienāds dažādās pediatriskajās vecuma grupās.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pediatriskajiem pacientiem bija deguna asiņošana un patoloģiska vagināla hemorāģija (nevēlamo blakusparādību profilu un biežumu atkarībā no indikācijas skatīt 3. tabulā).

Pediatriskajiem pacientiem par tādām blakusparādībām kā deguna asiņošana (ļoti bieži), patoloģiska vagināla hemorāģija (ļoti bieži), paaugstināta jutība un anafilakse (bieži), nieze (bieži), hipotensija (bieži), asiņaini izkārnījumi (bieži), palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis (bieži), alopēcija (bieži) un asiņošana pēc procedūras (bieži) tika ziņots biežāk nekā pieaugušajiem, kas tika ārstēti ar apiksabānu, bet tās klasificētas tajā pašā biežuma kategorijā kā pediatriskajiem pacientiem standarta aprūpes grupā; vienīgais izņēmums bija vagināla hemorāģija, jo standarta aprūpes grupā par šo blakusparādību tika ziņots bieži. Visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma vienlaicīgu ķīmijterapiju ļaundabīgā audzēja ārstēšanai, izņemot vienu gadījumu, tika ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstinājumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

**4.9. Pārdozēšana**

Apiksabāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

Tāda specifiska atgriezeniska līdzekļa (andeksaneta alfa) lietošana, kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību, pediatriskajā populācijā nav apstiprināta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var arī apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, PKK vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu.

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Apiksabānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora komplektos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati par pieaugušajiem pieejami tikai Rotachrom® heparīna hromogēnai analīzei. Anti-Xa faktora aktivitātei piemīt ļoti tieša saistība ar apiksabāna koncentrāciju plazmā – tai novēro maksimumu laikā, kad apiksabāns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp apiksabāna koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti ir apmēram lineāra plašam apiksabāna devas diapazonam. Rezultāti no pētījumiem par apiksabāna lietošanu pediatriskajiem pacientiem liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un AXA atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksabāna dokumentēto darbības mehānismu – selektīvs FXa inhibitors.

4. tabulā redzama sagaidāmā līdzsvara stāvokļa iedarbība un anti-Xa faktora aktivitāte katrā pieaugušo indikācijā. Pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri apiksabānu lietoja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstību rādītājs no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāks par 1,7. Pacientiem, kuri apiksabānu lietoja DVT un PE ārstēšanai vai recidivējoša DVT un PE profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 2,2 reizes.

**4. tabula. Sagaidāmā apiksabāna līdzsvara stāvokļa iedarbība un anti-Xa faktora aktivitāte**

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

\* Populācija ar pielāgotu devu pēc 2 no 3 devu samazināšanas kritērijiem pētījumā ARISTOTLE.

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

Pediatriskā populācija

Apiksabāna pētījumos ar pediatriskajiem pacientiem tika izmantots STA® Liquid Anti-Xa apiksabāna analīzes komplekts. Šie pētījumi liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti (AXA) atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksabāna dokumentēto darbības mehānismu – selektīvs FXa inhibitors.

Pētījumā CV185155 svara kategorijā no 9 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 27,1 (22,2) ng/ml līdz 71,9 (17,3) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 30,3 (22) ng/ml un 80,8 (16,8) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 2,5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185362 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 67,1 (30,2) ng/ml un 213 (41,7) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 71,3 (61,3) ng/ml un 230 (39,5) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185325 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 47,1 (57,2) ng/ml un 146 (40,2) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 50 (54,5) ng/ml un 144 (36,9) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pediatriskajos pētījumos sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte norāda, ka kopējā populācijā apiksabāna koncentrācijas un AXA līmeņa svārstības līdzsvara koncentrācijā no augstākā līdz zemākajam līmenim bija aptuveni 3 reizes (min.; maks.: 2,65–3,22).

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Klīniskajā programmā (ARISTOTLE: apiksabāns *vs* varfarīns, AVERROES: apiksabāns *vs* ASS) pavisam randomizēti 23799 pieaugušie pacienti, no tiem 11927 tika randomizēti apiksabāna saņemšanai. Programma tika veidota, lai pierādītu apiksabāna efektivitāti un drošumu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem papildu riska faktoriem, proti:

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

*Pētījums ARISTOTLE*

Pētījumā ARISTOTLE pavisam randomizēts 18201 pieaugušais pacients dubultmaskētai terapijai ar apiksabānu 5 mg divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā atsevišķai pacientu grupai [4,7%]; skatīt 4.2. apakšpunktu) vai varfarīnu (INR mērķlielums robežās 2,0–3,0); pacienti pētāmo aktīvo vielu saņēma vismaz 20 mēnešus. Vidējais vecums bija 69,1 gads, vidējais *CHADS*2 skalas rādītājs bija 2,1, un 18,9% pacientu bija pārcietuši insultu vai TIL.

Šajā pētījumā apiksabāns, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija, proti, insulta (hemorāģiska vai išēmiska) un sistēmiskas embolijas novēršanas (skatīt 5. tabulā), bija statistiski nozīmīgi pārāks par varfarīnu.

**5. tabula. Efektivitātes rādītāji pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā ARISTOTLE**

|  | Apiksabāns  N = 9120  n (%/gadi) | Varfarīns  N = 9081  n (%/gadi) | Riska attiecība  (95% TI) | p vērtība |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Insults vai sistēmiska embolija | 212 (1,27) | 265 (1,60) | 0,79 (0,66; 0,95) | 0,0114 |
| Insults |  |  |  |  |
| išēmisks vai nenorādīts | 162 (0,97) | 175 (1,05) | 0,92 (0,74; 1,13) |  |
| hemorāģisks | 40 (0,24) | 78 (0,47) | 0,51 (0,35; 0,75) |  |
| Sistēmiska embolija | 15 (0,09) | 17 (0,10) | 0,87 (0,44; 1,75) |  |

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

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

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji – masīva asiņošana un visu iemeslu izraisītas nāves – pārbaudīti, izmantojot iepriekš noteiktu hierarhisku testēšanas stratēģiju, lai pētījumā kontrolētu kopējo I tipa kļūdu. Statistiski nozīmīgs pārākums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un visu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem (skatīt 6. tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārākums par varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

**6. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā ARISTOTLE**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apiksabāns**  **N = 9088**  **n (%/gadi)** | **Varfarīns**  **N = 9052**  **n (%/gadi)** | **Riska attiecība**  **(95% TI)** | **p vērtība** |
| Asiņošana | | | | |
| Masīva\* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,6; 0,80) | < 0,0001 |
| letāla | 10 (0,06) | 37 (0,24) |  |  |
| intrakraniāla | 52 (0,33) | 122 (0,80) |  |  |
| Masīva + KNNM asiņošana† | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61; 0,75) | < 0,0001 |
| Kopā | 2356 (18,1) | 3060 (25,8) | 0,71 (0,68; 0,75) | < 0,0001 |
| Pārējie mērķa kritēriji | | | | |
| Visu iemeslu nāves | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Miokarda infarkts | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) |  |

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

† Klīniski nozīmīga nemasīva asiņošana.

Blakusparādību dēļ no pētījuma ARISTOTLE izstājās 1,8% apiksabāna grupas pacientu un 2,6% varfarīna grupas pacientu.

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

Pēc ISTH kritērijiem masīvas gastrointestinālas asiņošanas (ieskaitot kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, apakšējās daļas un taisnās zarnas asiņošanu) incidence apiksabāna grupā bija 0,76%/gadā un varfarīna grupā – 0,86%/gadā.

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

*Pētījums AVERROES*

Pētījumā AVERROES randomizēti 5598, pēc pētnieka uzskata, KVA terapijai nepiemēroti pieaugušie pacienti, lai saņemtu vai nu 5 mg apiksabāna divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā noteiktiem pacientiem [6,4%]; skatīt 4.2. apakšpunktu), vai ASS. ASS tika lietota pētnieka parakstītā devā pa 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) vai 324 mg (6,6%) vienu reizi dienā. Pacienti saņēma pētāmo aktīvo vielu vidēji 14 mēnešus. Pacientu vidējais vecums bija 69,9 gadi, vidējais *CHADS2* rādītājs bija 2,0, un 13,6% pacientu bija iepriekš pārcietuši insultu vai TIL.

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

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

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

Pētījumā apiksabāns salīdzinājumā ar ASS bija statistiski nozīmīgi pārāks primārā mērķa kritērija – insulta (hemorāģiska, išēmiska vai nenorādīta) vai sistēmiskas embolijas – novēršanā (skatīt 7. tabulā).

**7. tabula. Galvenie efektivitātes galarezultāti pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā AVERROES**

|  | Apiksabāns  N = 2807  n (%/gadi) | ASS  N = 2791  n (%/gadi) | Riska attiecība  (95% TI) | p vērtība |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Insults vai sistēmiska embolija\* | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | < 0,0001 |
| Insults |  |  |  |  |
| išēmisks vai nenorādīts | 43 (1,37) | 97 (3,11) | 0,44 (0,31; 0,63) |  |
| hemorāģisks | 6 (0,19) | 9 (0,28) | 0,67 (0,24; 1,88) |  |
| Sistēmiska embolija | 2 (0,06) | 13 (0,41) | 0,15 (0,03; 0,68) |  |
| Insults, sistēmiska embolija, MI vai vaskulāra nāve**\***† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Miokarda infarkts | 24 (0,76) | 28 (0,89) | 0,86 (0,50; 1,48) |  |
| Vaskulāra nāve | 84 (2,65) | 96 (3,03) | 0,87 (0,65; 1,17) |  |
| Visu iemeslu nāve† | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

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

† Sekundārais mērķa kritērijs.

Masīvas asiņošanas sastopamības ziņā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp apiksabānu un ASS (skatīt 8. tabulā).

**8. tabula. Asiņošanas gadījumi pacientiem ar priekškambaru mirgošanu pētījumā AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apiksabāns**  **N = 2798**  **n(%/gadi)** | **ASS**  **N = 2780**  **n (%/gadi)** | **Riska attiecība**  **(95% TI)** | **p vērtība** |
| Masīva asiņošana\* | 45 (1,41) | 29 (0,92) | 1,54 (0,96; 2,45) | 0,0716 |
| Letāla, n | 5 (0,16) | 5 (0,16) |  |  |
| Intrakraniāla, n | 11 (0,34) | 11 (0,35) |  |  |
| Masīva + KNNM asiņošana† | 140 (4,46) | 101 (3,24) | 1,38 (1,07; 1,78) | 0,0144 |
| Kopā | 325 (10,85) | 250 (8,32) | 1,30 (1,10; 1,53) | 0,0017 |

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

† Klīniski nozīmīga nemasīva asiņošana.

*NVPM pacienti ar AKS un/vai kuriem tiek veikta PKI*

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

Pacienti tika randomizēti līdz 14 dienām pēc AKS un/vai PKI šādās terapijas grupās: 5 mg apiksabāns divas reizes dienā (2,5 mg divas reizes dienā, ja atbilda diviem vai vairāk devas samazināšanas kritērijiem; 4,2% saņēma zemāko devu) vai VKA, kā arī ASS (81 mg vienu reizi dienā) vai placebo. Vidējais vecums bija 69,9 gadi, 94% randomizēto pacientu pacientu CHA2DS2-VASc rādītājs bija > 2 un 47% HAS-BLED rādītājs bija > 3. Pacientiem, kuri bija randomizēti VKA saņemšanai, procentuālais laiks terapeitiskajās robežās (*proportion of time in therapeutic range* – TTR) (INR 2–3) bija 56%, un 32% laika bija zem TTR un 12% laika virs TTR.

AUGUSTUS primārais mērķis bija novērtēt drošumu, ar ISTH masīvu vai KNNM asiņošanu kā primāro mērķa kritēriju. Salīdzinājumā starp apiksabānu un VKA ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro drošuma mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 241 (10,5%) un 332 (14,7%) pacientu attiecīgi apiksabāna un VKA grupā (RA = 0,69; 95% TI: 0,58; 0,82; divpusējs p<0,0001 līdzvērtībai un p<0,0001 pārākumam). VKA terapijai veiktās papildu analīzes, izmantojot TTR apakšgrupas, uzrādīja, ka visbiežākā asiņošana bija saistīta ar zemāko TTR kvartili. Asiņošanas biežums bija līdzīgs apiksabānam un TTR augstākajai kvartilei.

Salīdzinājumā starp ASS un placebo ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 367 (16,1%) un 204 (9,0%) pacientu attiecīgi ASS grupā un placebo grupā (RA = 1,88; 95% TI: 1,58; 2,23; divpusējais p<0,0001).

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

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

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

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

*Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija*

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

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

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

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

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

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

*Pētījums AMPLIFY*

Pētījumā *AMPLIFY* 5395 pieaugušie pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar apiksabānu (perorāli pa 10 mg apiksabāna divas reizes dienā 7 dienas un vēlāk pa 5  mg apiksabāna divas reizes dienā 6 mēnešus) vai enoksaparīnu pa 1 mg/kg divas reizes dienā subkutāni vismaz 5 dienu garumā (līdz tiek sasniegta INR ≥ 2) un varfarīnu (līdz sasniedz mērķa INR 2,0–3,0) perorāli 6 mēnešu garumā.

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

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

Pētījuma laikā saskaņā ar vērtēšanas kritēriju (apstiprinātas recidivējošas simptomātiskas VTE – neletālas DVT vai neletālas PE, vai ar VTE saistītu nāves gadījumu sastopamības) analīzes apvienotajiem rezultātiem tika novērots, ka apiksabāns nav mazāk iedarbīgs par enoksaparīnu/varfarīnu (skatīt 9. tabulu).

**9. tabula. Pētījumā *AMPLIFY* iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti**

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

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

Apiksabāna VTE sākumterapijas efektivitāte visiem pacientiem, kuriem tika ārstēta PE (relatīvais risks 0,9; 95% TI, 0,5–1,6) vai DVT (relatīvais risks 0,8; 95% TI, 0,5–1,3), bija vienāda. Efektivitāte apakšgrupās, tajā skaitā tajās, kas bija definētas pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (ĶMI), nieru darbības, PE indeksa, DVT radīto trombu lokalizācijas un heparīna lietošanas anamnēzē, kopumā bija vienāda.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Šajā pētījumā primārajā, ar drošumu saistītajā mērķa kritērijā apiksabāns bija statistiski pārāks par enoksaparīnu/varfarīnu (relatīvais risks 0,31; 95% TI 0,17–0,55, p-vērtība < 0,0001) (skatīt 10. tabulu).

**10. tabula. Pētījumā *AMPLIFY* iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti**

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

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

*Pētījums AMPLIFY-EXT*

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

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

Šajā pētījumā abas apiksabāna devas bija statistiski pārākas par placebo primārajā mērķa kritērijā, kas bija definēts kā simptomātisku recidivējošu VTE – neletālu DVT vai neletālu PE, vai jebkura iemesla izraisītu nāves gadījumu skaits (skatīt 11. tabulu).

**11. tabula. Pētījumā *AMPLIFY-EXT* iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti**

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

¥ p-vērtība < 0,0001.

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

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

Apiksabāna efektivitāte saistībā ar VTE recidīvu profilaksi saglabājās visās apakšgrupās, arī tajās, kas definētas pēc vecuma, dzimuma, ĶMI un nieru darbības.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija plašas asiņošanas sastopamība ārstēšanas periodā. Pētījuma laikā plašas asiņošanas sastopamība pēc abu apiksabāna devu lietošanas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīga no tās, kas novērota pēc placebo lietošanas. Grupās, kurās divas reizes dienā tika lietotas 2,5 mg lielas apiksabāna devas vai placebo, netika novērota statistiski nozīmīga masīvas asiņošanas + KNNMA formas asiņošanas, nelielas vai jebkuras formas asiņošanas sastopamības atšķirība (skatīt 12. tabulu).

**12. tabula. Pētījumā *AMPLIFY-EXT* iegūtie asiņošanas sastopamību raksturojošie rezultāti**

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

Masīva kuņģa-zarnu trakta asiņošana (saskaņā ar STHB klasifikāciju) tika novērota 1 pacientam (0,1%), kuru ārstēja ar 5 mg apiksabāna divas reizes dienā devu, nevienam pacientam no tiem, kuri lietoja 2,5 mg divas reizes dienā devu, un 1 (0,1%) placebo saņēmušam pacientam.

Pediatriskā populācija

*Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem*

Pētījums CV185325 bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, daudzcentru pētījums par apiksabāna lietošanu VTE ārstēšanai pediatriskajiem pacientiem. Šajā aprakstošajā efektivitātes un drošuma pētījumā tika iekļauti 217 pediatriskie pacienti, kuriem antikoagulantu lietošana bija nepieciešama VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei; 137 pacienti 1. vecuma grupā (12 līdz < 18 gadi), 44 pacienti 2. vecuma grupā (2 līdz < 12 gadi), 32 pacienti 3. vecuma grupā (28 dienas līdz < 2 gadiem) un 4 pacienti 4. vecuma grupā (no dzimšanas līdz < 28 dienām). VTE indekss tika apstiprināts ar attēldiagnostikas metodi un tika neatkarīgi novērtēts. Pirms randomizācijas pacienti saņēma standarta aprūpi, kas ietvēra antikoagulanu lietošanu 14 dienas (vidējais (SN) standarta aprūpes ilgums, izmantojot antikoagulantus, līdz pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai bija 4,8 (2,5) dienas, un 92,3% pacientu pētāmo zāļu lietošana tika uzsākta pēc ≤ 7 dienām). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vecumam atbilstošas apiksabāna zāļu formas (devas pielāgotas ķermeņa masai, kas atbilst pieaugušo piesātinošajai devai 10 mg divas reizes dienā 7 dienas, kam seko 5 mg divas reizes dienā) vai standarta aprūpes saņemšanai. Pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem standarta aprūpe ietvēra mazmolekulārus heparīnus (*low molecular weight heparins* - LMWH), nefrakcionētus heparīnus (UFH) vai K vitamīna antagonistus (KVA). Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 2 gadiem standarta aprūpe ietvēra tikai heparīnus (UFH vai LMWH). Galvenā ārstēšanas fāze ilga no 42 līdz 84 dienām pacientiem vecumā < 2 gadiem un 84 dienas pacientiem vecumā > 2 gadiem. Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem, kuri tika randomizēti apiksabāna saņemšanai, pagarinājuma fāzē bija iespēja turpināt ārstēšanu ar apiksabānu vēl 6 līdz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra ar attēldiagnostikas metodi noteiktu un apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu un ar VTE saistītu nāvi. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja ar VTE saistītu nāvi. Kopumā 4 (2,8%) pacientiem apiksabāna grupā un 2 (2,8%) pacientiem standarta aprūpes grupā bija vismaz 1 apstiprināts simptomātisks vai asimptomātisks VTE recidīvs.

Apiksabāna grupā 143 ārstētajiem pacientiem zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 84,0 dienas. Zāļu lietošanas ilgums pārsniedza 84 dienas 67 (46,9%) pacientiem. Primārais drošuma mērķa kritērijs, kas ir masīvas un KNNM asiņošanas saliktais kritērijs, tika novērots 2 (1,4%) pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, salīdzinot ar 1 (1,4%) pacientu, kurš saņēma standarta aprūpi, ar riska attiecību (*risk ratio* – RR) 0,99 (95% TI: 0,1; 10,8). Visos gadījumos tā bija KNNM asiņošana. Par nelielu asiņošanu tika ziņots 51 (35,7%) pacientam apiksabāna grupā un 21 (29,6%) pacientam standarta aprūpes grupā ar RR 1,19 (95% TI: 0,8; 1,8).

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai vairākiem šādiem kritērijiem: a (i) letāla asiņošana; (ii) klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar Hgb samazināšanos vismaz par 20 g/l (2 g/dl) 24 stundu periodā; (iii) asiņošana, kas ir retroperitoneāla, plaušu, intrakraniāla vai citā veidā saistīta ar centrālo nervu sistēmu; un (iv) asiņošana, kuras novēršanai nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās operāciju blokā (tajā skaitā izmantojot intervences radioloģiju).

KNNM asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai abiem no šiem nosacījumiem: (i) atklāta asiņošana, kuras dēļ tiek ievadīti asins produkti un kas nav tieši attiecināma uz personas pamata veselības stāvokli, un (ii) asiņošana, kurai nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās, iejaukšanās hemostāzes atjaunošanai, izņemot operāciju blokā veikto.

Neliela asiņošana tika definēta kā jebkurš atklāts vai makroskopisks asiņošanas pierādījums, kas neatbilst iepriekš minētajiem masīvas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas kritērijiem. Menstruālā asiņošana tika klasificēta kā neliela asiņošana, nevis klīniski būtiska nenozīmīga asiņošana.

53 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījuma pagarinājuma fāzē un tika ārstēti ar apiksabānu, netika ziņots par simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu vai ar VTE saistītu nāvi. Pagarinājuma fāzē nevienam pacientam netika konstatēta nopietna vai KNNM asiņošana. Pagarinājuma fāzē astoņiem (8/53; 15,1%) pacientiem bija nelielas asiņošanas gadījumi.

Apiksabāna grupā bija 3 nāves gadījumi, bet standarta aprūpes grupā bija 1 nāves gadījums; pētnieks šos visus gadījumus novērtēja kā nesaistītus ar ārstēšanu. Neviens no šiem nāves gadījumiem nebija saistīts ar VTE vai asiņošanas notikumu saskaņā ar neatkarīgās notikumu vērtēšanas komitejas lēmumu.

Apiksabāna drošuma datubāze pediatriskajiem pacientiem balstās uz datiem no pētījuma CV185325 par VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi, tā ir papildināta ar datiem no pētījumiem PREVAPIX-ALL un SAXOPHONE par VTE primāro profilaksi, kā arī datiem no vienas devas pētījuma CV185118. Tajā iekļauti 970 pediatriskie pacienti, no kuriem 568 saņēma apiksabānu.

Pediatriskajiem pacientiem primāra VTE profilakse neietilpst apstiprināto indikāciju sarakstā.

*VTE profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar akūtu limfoblastisku leikozi vai limfoblastisku limfomu (ALL, LL)*

Pētījumā PREVAPIX-ALL pavisam 512 pacienti ≥ 1 līdz < 18 gadu vecumā ar jaunatklātu ALL vai LL un uzsāktu indukcijas ķīmijterapiju, ieskaitot asparagināzes ievadīšanu caur centrālo venozo pieeju, tika randomizēti attiecībā 1:1 atklātai trombozes profilaksei ar apiksabānu vai standarta aprūpei (bez sistēmiskas antikoagulantu terapijas). Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 13. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 2,5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Zāļu iedarbības ilguma mediāna apiksabāna grupā bija 25 dienas.

**13. tabula. Apiksabāna devas PREVAPIX-ALL pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 10,5 kg | 0,5 mg divas reizes dienā |
| 10,5 līdz < 18 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg divas reizes dienā |

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku neletālu dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju, smadzeņu venozā sinusa trombozi un venozas trombembolijas izraisītu nāvi. Primārā efektivitātes mērķa kritērija sastopamība apiksabāna grupā bija 31 (12,1%) salīdzinājumā ar 45 (17,6%) standarta aprūpes grupā. Relatīvā riska samazināšanās nebija statistiski nozīmīga.

Drošuma mērķa kritēriji tika apstiprināti saskaņā ar ISTH kritērijiem. Primāro drošuma mērķa kritēriju, masīvu asiņošanu, novēroja 0,8% pacientu katrā ārstēšanas grupā. KNNM asiņošanu novēroja 11 pacientiem (4,3%) apiksabāna grupā un 3 pacientiem (1,2%) standarta aprūpes grupā. Visbiežāk sastopamais KNNM asiņošanas notikums, kas noteica ārstēšanas atšķirību, bija viegla līdz vidēji smaga deguna asiņošana. Nelielas asiņošanas notikumus novēroja 37 pacientiem apiksabāna grupā (14,5%) un 20 pacientiem (7,8%) standarta aprūpes grupā.

*Trombembolijas (TE) profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību*

Randomizētā (attiecībā 2:1), atklātā, daudzcentru, salīdzinošā pētījumā SAXOPHONE tika iekļauti pacienti 28 dienu līdz < 18 gadu vecumā ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību, kuras gadījumā nepieciešama antikoagulantu terapija. Pacienti saņēma apiksabānu vai standarta aprūpi trombozes profilaksei ar K vitamīna antagonistu vai mazmolekulāro heparīnu. Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 5 mg divas reizes dienā (skatīt 14. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Vidējais zāļu iedarbības ilgums apiksabāna grupā bija 331 diena.

**14. tabula. Apiksabāna devas SAXOPHONE pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 9 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 9 līdz < 12 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 12 līdz < 18 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 3 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 4 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 5 mg divas reizes dienā |

Primārais saliktais drošuma mērķa kritērijs, kas ietvēra apstiprinātu ISTH masīvu asiņošanu un KNNM asiņošanu, novērots 1 (0,8%) no 126 pacientiem apiksabāna grupā un 3 (4,8%) no 62 pacientiem standarta aprūpes grupā. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā apstiprināta masīva asiņošana, KNNM asiņošana un visi asiņošanas notikumi sastopamības biežuma ziņā bija salīdzināmi abās ārstēšanas grupās. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā zāļu lietošanas pārtraukšana nevēlama notikuma, nepanesības vai asiņošanas dēļ ziņoti 7 (5,6%) pacientiem apiksabāna grupā un 1 (1,6%) pacientam standarta aprūpes grupā. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja trombemboliskus notikumus. Nevienā ārstēšanas grupā nenovēroja nāves gadījumus.

Šis bija prospektīvs pētījums aprakstošai efektivitātes un drošuma analīzei, jo paredzamā TE un asiņošanas notikumu sastopamība šajā populācijā ir zema. Zemās TE sastopamības dēļ šajā pētījumā nebija iespējams veikt galīgo riska un ieguvuma novērtējumu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par venozās trombembolijas ārstēšanu ar Eliquis vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

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

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

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

Pēc sasmalcinātas un 60 ml G5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos ar veselām pētāmajām personām, kuras iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tabletes devu.

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

Pediatriskā populācija

Apiksabāns ātri uzsūcas, pediatriskajiem pacientiem sasniedzot maksimālo koncentrāciju (Cmax) aptuveni 2 stundas pēc vienas devas lietošanas.

Izkliede

Pieaugušajiem ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izkliedes tilpums (Vss) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

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

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

Bērniem apiksabāna kopējais šķietamais klīrenss ir aptuveni 3,0 l/h.

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

Dati par apiksabāna saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām pediatriskajā populācijā nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 gadiem, smagi nieru darbības traucējumi tiek definēti šādi: aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) mazāks par 30 ml/min/1,73 m2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL). Pētījumā CV185325 pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, izmantotās robežvērtības, kas atbilst smagiem nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā dzimumu un postnatālo vecumu, ir apkopotas 15. tabulā zemāk; katra no tām atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2 ĶVL pacientiem, kuri ir ≥ 2 gadus veci.

**15. tabula. aGFĀ atbilstības robežvērtības pētījumā CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatālais vecums (dzimums)** | **GFĀ atsauces diapazons**  **(ml/min/1,73 m2)** | **aGFĀ atbilstības robežvērtība\*** |
| 1 nedēļa (vīrieši un sievietes) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 nedēļas (vīrieši un sievietes) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 nedēļas līdz < 2 gadiem (vīrieši un sievietes) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 gadi (vīrieši un sievietes) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (vīrieši) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (sievietes) | 126 ± 22 | ≥ 30 | |
| \* Atbilstības robežvērtība dalībai CV185325 pētījumā, kurā aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) tika aprēķināts, pamatojoties uz atjaunināto *Bedside Schwartz* vienādojumu (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009.). Šī protokola robežvērtība atbilda aGFĀ, kuru nesasniedzot, tika uzskatīts, ka potenciālajam pacientam ir “nepietiekama nieru darbība” un tas nevar piedalīties pētījumā CV185325. Katra robežvērtība tika definēta kā aGFĀ < 30% 1 standartnovirzes (SN) ietvaros zem GFĀ atsauces diapazona, ņemot vērā vecumu un dzimumu. Robežvērtības pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2, kas ir vispārpieņemta smagas nieru mazspējas definīcija pacientiem, kuri ir vecāki par 2 gadiem. | | |

Pediatriskie pacienti ar glomerulu filtrācijas ātrumu ≤ 55 ml/min/1,73 m2 pētījumā CV185325 nepiedalījās, lai gan pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m2 ĶVL) atbilda kritērijiem. Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar apiksabānu, pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Dzimums

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

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no dzimuma nav pētītas.

Etniskā piederība un rase

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

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no etniskās piederības un rases nav pētītas.

Ķermeņa masa

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

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām katrai ķermeņa masas kategorijai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pieaugušajiem pēc plaša apiksabāna devu diapazona (0,5–50 mg) lietošanas tika pētīta farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) saistība starp apiksabāna plazmas koncentrāciju un vairākiem FD mērķa kritērijiem (anti-Xa faktora aktivitāte [AXA], INR, PT, aPTT). Saistību starp apiksabāna plazmas koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti vislabāk raksturo lineārais modelis. Pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, novērotā FK/FD saistība atbilda veselām pētāmajām personām novērotajai saistībai.

Līdzīgi apiksabāna FK/FD novērtējuma rezultāti pediatriskajiem pacientiem liecina par lineāru sakarību starp apiksabāna koncentrāciju un AXA. Tas atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Nātrija kroskarmeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija‑PVH/PVdH blisteri. Kastītes ar 14, 20, 28, 56, 60, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija‑PVH/PVdH perforēti dozējamu vienību blisteri ar 100x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/006

EU/1/11/691/007

EU/1/11/691/008

EU/1/11/691/009

EU/1/11/691/010

EU/1/11/691/011

EU/1/11/691/012

EU/1/11/691/014

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 18. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 0,15 mg granulas atveramajās kapsulās

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra kapsula satur 0,15 mg apiksabāna (*apixaban*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 0,15 mg kapsula satur līdz 124 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Granulas atveramajās kapsulās.

Granulas ir baltas vai gandrīz baltas. Tās ir iepildītas cietā kapsulā, kurai ir caurspīdīgs korpuss ar dzeltenu, necaurspīdīgu vāciņu; pirms lietošanas tā ir jāatver.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*VTE terapija un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 4 līdz < 5 kg*

Ārstēšana ar apiksabānu bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem jāsāk pēc tam, kad ir pabeigta vismaz 5 dienu ilga sākotnējā terapija ar parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamā apiksabāna deva tiek noteikta atkarībā no pacienta ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā. Ārstēšanas gaitā deva jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masas kategorijai. Pacienti, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg, var lietot Eliquis 2,5 mg un 5 mg apvalkotās tabletes divas reizes dienā, nepārsniedzot maksimālo dienas devu. Norādījumus par devām skatīt Eliquis 2,5 mg un 5 mg apvalkoto tablešu zāļu aprakstos.

Gadījumos, kad ķermeņa masa nav norādīta devu tabulā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

**1. tabula. Ieteicamās devas VTE terapijai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem, pamatojoties uz ķermeņa masu (kg)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1.–7. diena | | 8. diena un turpmāk | |
| Zāļu formas | Ķermeņa masa (kg) | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva |
| Granulas atveramajās kapsulās 0,15 mg | 4 līdz < 5 | 0,6 mg divas reizes dienā | 1,2 mg | 0,3 mg divas reizes dienā | 0,6 mg |
| Apvalkotās granulas paciņā 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | 5 līdz < 6 | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg | 0,5 mg divas reizes dienā | 1 mg |
| 6 līdz < 9 | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg |
| 9 līdz < 12 | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg | 1,5 mg divas reizes dienā | 3 mg |
| 12 līdz < 18 | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg |
| 18 līdz < 25 | 6 mg divas reizes dienā | 12 mg | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg |
| 25 līdz < 35 | 8 mg divas reizes dienā | 16 mg | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg |
| Apvalkotās tabletes 2,5 mg un 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg divas reizes dienā | 20 mg | 5 mg divas reizes dienā | 10 mg |

Pamatojoties uz VTE ārstēšanas vadlīnijām pediatriskajai populācijai, visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Izlaista deva*

Aizmirstā rīta deva jālieto nekavējoties, kad tas tiek konstatēts, un to var lietot kopā ar vakara devu. Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā, pacients nedrīkst lietot divas devas nākamajā rītā. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

*Terapijas maiņa*

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

*Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis*

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

*Pāreja no Eliquis uz KVA terapiju*

Dati par pediatriskajiem pacientiem nav pieejami.

Mainot pacienta terapiju no Eliquis uz KVA, Eliquis jāturpina lietot vēl vismaz 2 dienas pēc KVA terapijas sākuma. Pēc 2 dienu ilgas Eliquis un KVA līdztekus terapijas pirms kārtējās Eliquis devas jānosaka INR.

Vienlaicīga terapija ar Eliquis un KVA jāturpina, kamēr INR kļūst ≥ 2.

*Nieru darbības traucējumi*

*Pieaugušie pacienti*

Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāpiemēro šādi ieteikumi:

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu);

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un gados vecākiem pacientiem (≥ 80 gadus veciem pacientiem) vai pacientiem ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kuriem kreatinīna līmenis serumā ir ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromoli/l), devas pielāgošana ir nepieciešama (skatīt apakšvirsrakstu augstāk “*Devas* *samazināšana*”). Ja nav spēkā citi devas samazināšanas kritēriji (vecums, ķermeņa masa), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) apiksabāns jālieto piesardzīgi;

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā.

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

*Pediatriskā populācija*

Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par pediatriskajiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

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

Pacienti ar palielinātu aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (ALAT)/aspartātaminotransferāzes (ASAT) > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna ≥ 1,5 x NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Eliquis šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms Eliquis terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Pirms Eliquis terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi.

*Ķermeņa masa*

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām atbilstoši ķermeņa masas kategorijai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Eliquis drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem ir noteikta tikai tādām indikācijām kā venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse. Dati par jaundzimušajiem un zāļu izmantošanu citām indikācijām nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Tādēļ Eliquis nav ieteicams lietot jaundzimušajiem un bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem citu indikāciju gadījumā, izņemot VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

Eliquis drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz mazāk par 18 gadiem nav noteikta, lietojot zāles trombembolijas profilaksei. Pašlaik pieejamie dati par trombembolijas profilaksi aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Katra atveramā kapsula paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Atveramo kapsulu NEDRĪKST norīt. Kapsula jāatver, viss tās saturs jāieber šķidrumā un jālieto. Eliquis granulas jāsajauc ar ūdeni vai ar zīdaiņiem paredzētu maisījumu, kā aprakstīts lietošanas instrukcijā. Šķidrais maisījums jāizlieto 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. Pacientiem, kuriem ir apgrūtināta rīšana, šķidro maisījumu var ievadīt caur gastrostomijas vai nazogastrālo zondi.

Detalizēti norādījumi par šo zāļu lietošanu ir sniegti lietošanas norādījumos.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Akūta klīniski būtiska asiņošana.
* Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
* Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas var būt pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesen veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesen pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
* Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*unfractionated heparins* - UFH), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrāna eteksilātu u.c.), izņemot īpašu situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no antikoagulantiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Asiņošanas risks

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

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

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks, pretējas darbības līdzeklis (andeksanets alfa), kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību. Tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, protrombīna kompleksa koncentrātu (PKK) vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4 faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu pediatriskajiem un pieaugušajiem pacientiem, kuri ir saņēmuši apiksabānu.

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

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

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

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

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

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

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm; tādēļ apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants* – DOAC), tajā skaitā apiksabāns, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvās procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena asiņošana, kas rastos, būs minimāla, tās lokalizācija nebūs kritiska un asiņošana būs viegli kontrolējama.

Ja operāciju vai invazīvo procedūru nav iespējams atlikt, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku. Asiņošanas risks jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

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

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

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī apiksabāna terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas, plānotas operācijas vai invazīvas procedūras dēļ pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar apiksabānu uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai punkcija

Nav pieejami dati par neiroaksiālā katetra ievietošanas vai izņemšanas režīmu pediatriskajiem pacientiem apiksabāna lietošanas laikā. Šādos gadījumos jāpārtrauc apiksabāna lietošana un jāapsver īslaicīgas darbības parenterālu antikoagulantu ievadīšana.

Ja tiek veikta neiroaksiāla anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacienti, kuri trombembolisku komplikāciju novēršanai ārstējas ar trombolītiskiem līdzekļiem, ir pakļauti epidurālas vai spinālas hematomas riskam, kuru rezultātā var rasties ilglaicīga vai nepārejoša paralīze. Šo atgadījumu risku palielina epidurāla ilgkatetra izmantošana pēc operācijas vai hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana. Epidurāls vai intratekāls ilgkatetrs jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms apiksabāna pirmās devas. Risku palielina arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas. Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāsamēro ar risku pacientam, kurš saņem antikoagulantus vai saņems antikoagulantus trombožu profilaksei.

Nav klīniskas pieredzes apiksabāna lietošanā pacientiem ar intratekālu vai epidurālu ilgkatetru. Ja rastos šāda vajadzība, tad, ņemot vērā apiksabāna FK īpašības, starp apiksabāna pēdējo devu un katetra izņemšanu jābūt vismaz 20−30 stundu intervālam (t.i., 2 x eliminācijas pusperiods) un pirms katetra izvilkšanas jāizlaiž vismaz viena deva. Nākamo apiksabāna devu drīkst lietot ne agrāk kā 5 stundas pēc katetra izņemšanas. Tāpat kā ar citiem jauniem antikoagulantiem, pieredze ar neiroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu saistībā ar neiroaksiālu blokādi.

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

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

Pacienti ar aktīvu vēzi

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

*Pediatriskie pacienti*

Pediatriskie pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti, un tādēļ apiksabānu nedrīkst saņemt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

*Pieaugušie pacienti*

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

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

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

Ķermeņa masa

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

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

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu ALAT/ASAT līmeni > 2 x NAR vai kopējo bilirubīnu ≥ 1,5 x NAR tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāveic aknu funkcionālie testi.

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

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P‑gp induktoriem

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

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

- VTE ārstēšanai apiksabāns jālieto piesardzīgi, jo var tikt ietekmēta tā efektivitāte.

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gūžas kaula kakliņa lūzuma operatīva ārstēšana

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

Laboratoriskie rādītāji

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

Informācija par palīgvielām

Eliquis satur saharozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar pediatriskajiem pacientiem nav veikti. Dati par mijiedarbību tika iegūti pētījumos ar pieaugušajiem; lietojot zāles pediatriskajiem pacientiem, jāņem vērā 4.4. apakšpunktā norādītie brīdinājumi.

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

Vienlaicīga apiksabāna un ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) – spēcīga CYP3A4 un P‑gp inhibitora − lietošana 2 reizes palielina vidējo apiksabāna AUC un 1,6 reizes palielina vidējo apiksabāna Cmax.

Apiksabāna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku terapiju ar spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

CYP3A4 un P‑gp induktori

Vienlaicīga apiksabāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P‑gp induktora – lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksabāna AUC un Cmax. Apiksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksabāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, apiksabāns VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei jālieto piesardzīgi.

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

Antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori, SSRI/SNRI un NSPIL

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

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

I fāzes pētījumos, vienlaicīgi lietojot apiksabānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā), apiksabānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā vai prasugrelu (pa 60 mg un vēlāk pa 10 mg vienu reizi dienā), netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu agregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksabāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda efektam, kādu rada apiksabāns, lietots viens pats.

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

Neskatoties uz šo atradi, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, ja vienlaicīgi ar apiksabānu tiek lietoti antiagreganti. Apiksabāns jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti SSRI/SNRI, NSPIL, ASS un/vai P2Y12 inhibitori, jo šie līdzekļi var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

*In vitro* pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā pacientiem, netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 (IC50 > 45 μM) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 (IC50 > 20 μM). Līdz koncentrācijai 20 μM apiksabāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksabāns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P‑gp inhibitors.

Pētījumos veselām pētāmajām personām, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīna, naproksēna vai atenolola farmakokinētiku.

*Digoksīns*

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā) – P‑gp substrāta − lietošana neietekmēja digoksīna AUC un Cmax. Tādējādi apiksabāns neinhibē P‑gp substrātu transportu.

*Naproksēns*

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un naproksēna (500 mg), bieži izmantota NSPIL, devu, naproksēna AUC vai Cmax nemainījās.

*Atenolols*

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

Aktivētā ogle

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ar pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Iepriekš sniegtie dati par mijiedarbību tika iegūti pētījumos ar pieaugušajiem; lietojot zāles pediatriskajiem pacientiem, jāņem vērā 4.4. apakšpunktā norādītie brīdinājumi.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

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

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

*Pieaugušo populācija*

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 7 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 21000 pacientu – vairāk nekā 5000 pacientu VTEp pētījumos, vairāk nekā 11000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 20 dienas, 1,7 gadi un 221 diena (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

VTEp pētījumos nevēlamas blakusparādības novēroja 11% pacientiem, kuri divas reizes dienā lietoja 2,5 mg lielas apiksabāna devas. Pētījumos, kuru laikā apiksabāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu, ar asiņošanu saistīto apiksabāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija 10%.

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasikācijai un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz <1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pieaugušajiem VTEp, NVPM un VTEt gadījumos un pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem VTEt un VET recidīvu profilakses gadījumos.

Pediatriskajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 2. tabulā, ir noteikts, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pētījumā CV185325, kurā šie pacienti saņēma apiksabānu VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

**2. tabula. Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā**

| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **VTE profilakse pieaugušajiem, kam veikta plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšana (VTEp)** | **Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušajiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)** | **DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt) pieaugušajiem pacientiem** | **VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* | | | | |
| Anēmija | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Trombocitopēnija | Retāk | Retāk | Bieži | Bieži |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Paaugstināta jutība, alerģiska tūska un anafilakse | Reti | Retāk | Retāk | Bieži‡ |
| Nieze | Retāk | Retāk | Retāk\* | Bieži |
| Angioedēma | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Cerebrāla hemorāģija† | Nav zināms | Retāk | Reti | Nav zināms |
| *Acu bojājumi* | | |  |  |
| Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas) | Reti | Bieži | Retāk | Nav zināms |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Hemorāģija, hematoma | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija) | Retāk | Bieži | Retāk | Bieži |
| Intraabdomināla hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Nav zināms | Nav zināms |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | | | | |
| Deguna asiņošana | Retāk | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Asiņu spļaušana | Reti | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| Elpceļu hemorāģija | Nav zināms | Reti | Reti | Nav zināms |
| *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi* | | | | |
| Slikta dūša | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Gastrointestināla hemorāģija | Retāk | Bieži | Bieži | Nav zināms |
| Hemoroidāla hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| Mutes hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Bieži | Nav zināms |
| Asiņaini izkārnījumi | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana | Reti | Bieži | Bieži | Bieži |
| Retroperitoneāla hemorāģija | Nav zināms | Reti | Nav zināms | Nav zināms |
| *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi* | | | | |
| Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | Bieži | Bieži | Nav zināms |
| Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | Retāk | Bieži | Bieži |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | | | | |
| Ādas izsitumi | Nav zināms | Retāk | Bieži | Bieži |
| Alopēcija | Reti | Retāk | Retāk | Bieži |
| Daudzformu eritēma | Nav zināms | Ļoti reti | Nav zināms | Nav zināms |
| Ādas vaskulīts | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | | | | |
| Hemorāģija muskuļos | Reti | Reti | Retāk | Nav zināms |
| *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Hematūrija | Retāk | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* | | | | |
| Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija | Retāk | Retāk | Bieži | Ļoti bieži§ |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | | | | |
| Ievadīšanas vietas asiņošana | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| *Izmeklējumi* | | | | |
| Pozitīvs tests uz slēptām asinīm | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| *Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas* | | | | |
| Sasitums | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematomas veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Traumatiska hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |

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

† Termins “Cerebrāla hemorāģija” attiecas uz visa veida intrakraniālajām vai intraspinālajām hemorāģijām (piemēram, hemorāģisko insultu vai *putamen*, smadzenīšu, intraventrikulāro vai subdurālo hemorāģiju).

‡ Ietver anafilaktisku reakciju, paaugstinātu jutību pret zālēm un paaugstinātu jutību.

§ Ietver smagu menstruālo asiņošanu, asiņošanu periodā starp menstruācijām un vaginālu hemorāģiju.

*Pediatriskā populācija*

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 1 I fāzes un 3 II/III fāzes pētījumos, iesaistot 970 pacientus. No šiem pacientiem 568 saņēma vienu vai vairākas apiksabāna devas, un vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 1, 24, 331 un 80 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Izmantojot vecumam atbilstošu zāļu formu, pacienti saņēma devas, kas pielāgotas ķermeņa masai.

Kopumā apiksabāna drošuma profils pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem, un bija vienāds dažādās pediatriskajās vecuma grupās.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pediatriskajiem pacientiem bija deguna asiņošana un patoloģiska vagināla hemorāģija (nevēlamo blakusparādību profilu un biežumu atkarībā no indikācijas skatīt 2. tabulā).

Pediatriskajiem pacientiem par tādām blakusparādībām kā deguna asiņošana (ļoti bieži), patoloģiska vagināla hemorāģija (ļoti bieži), paaugstināta jutība un anafilakse (bieži), nieze (bieži), hipotensija (bieži), asiņaini izkārnījumi (bieži), palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis (bieži), alopēcija (bieži) un asiņošana pēc procedūras (bieži) tika ziņots biežāk nekā pieaugušajiem, kas tika ārstēti ar apiksabānu, bet tās klasificētas tajā pašā biežuma kategorijā kā pediatriskajiem pacientiem standarta aprūpes grupā; vienīgais izņēmums bija vagināla hemorāģija, jo standarta aprūpes grupā par šo blakusparādību tika ziņots bieži. Visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma vienlaicīgu ķīmijterapiju ļaundabīgā audzēja ārstēšanai, izņemot vienu gadījumu, tika ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstinājumu.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Apiksabāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

Tāda specifiska atgriezeniskā līdzekļa (andeksaneta alfa) lietošana, kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību, pediatriskajā populācijā nav apstiprināta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var arī apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, PKK vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu.

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Apiksabānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte (AXA), par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora komplektos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Rezultāti no pētījumiem par apiksabāna lietošanu pediatriskajiem pacientiem liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un AXA atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksabāna dokumentēto darbības mehānismu – selektīvs FXa inhibitors. Tālāk sniegtie AXA rezultāti tika iegūti, izmantojot STA® Liquid Anti-Xa apiksabāna analīzes komplektu.

Pētījumā CV185155 svara kategorijā no 9 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 27,1 (22,2) ng/ml līdz 71,9 (17,3) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 30,3 (22) ng/ml un 80,8 (16,8) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 2,5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185362 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 67,1 (30,2) ng/ml un 213 (41,7) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 71,3 (61,3) ng/ml un 230 (39,5) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185325 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 47,1 (57,2) ng/ml un 146 (40,2) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 50 (54,5) ng/ml un 144 (36,9) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pediatriskajos pētījumos sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte norāda, ka kopējā populācijā apiksabāna koncentrācijas un AXA līmeņa svārstības līdzsvara koncentrācijā no augstākā līdz zemākajam līmenim bija aptuveni 3 reizes (min.; maks.: 2,65–3,22).

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem*

Pētījums CV185325 bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, daudzcentru pētījums par apiksabāna lietošanu VTE ārstēšanai pediatriskajiem pacientiem. Šajā aprakstošajā efektivitātes un drošuma pētījumā tika iekļauti 217 pediatriskie pacienti, kuriem antikoagulantu lietošana bija nepieciešama VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei; 137 pacienti 1. vecuma grupā (12 līdz < 18 gadi), 44 pacienti 2. vecuma grupā (2 līdz < 12 gadi), 32 pacienti 3. vecuma grupā (28 dienas līdz < 2 gadiem) un 4 pacienti 4. vecuma grupā (no dzimšanas līdz < 28 dienām). VTE indekss tika apstiprināts ar attēldiagnostikas metodi un tika neatkarīgi novērtēts. Pirms randomizācijas pacienti saņēma standarta aprūpi, kas ietvēra antikoagulanu lietošanu 14 dienas (vidējais (SN) standarta aprūpes ilgums, izmantojot antikoagulantus, līdz pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai bija 4,8 (2,5) dienas, un 92,3% pacientu pētāmo zāļu lietošana tika uzsākta pēc ≤ 7 dienām). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vecumam atbilstošas apiksabāna zāļu formas (devas pielāgotas ķermeņa masai, kas atbilst pieaugušo piesātinošajai devai 10 mg divas reizes dienā 7 dienas, kam seko 5 mg divas reizes dienā) vai standarta aprūpes saņemšanai. Pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem standarta aprūpe ietvēra mazmolekulārus heparīnus (*low molecular weight heparins* - LMWH), nefrakcionētus heparīnus (UFH) vai K vitamīna antagonistus (KVA). Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 2 gadiem standarta aprūpe ietvēra tikai heparīnus (UFH vai LMWH). Galvenā ārstēšanas fāze ilga no 42 līdz 84 dienām pacientiem vecumā < 2 gadiem un 84 dienas pacientiem vecumā > 2 gadiem. Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem, kuri tika randomizēti apiksabāna saņemšanai, pagarinājuma fāzē bija iespēja turpināt ārstēšanu ar apiksabānu vēl 6 līdz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra ar attēldiagnostikas metodi noteiktu un apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu un ar VTE saistītu nāvi. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja ar VTE saistītu nāvi. Kopumā 4 (2,8%) pacientiem apiksabāna grupā un 2 (2,8%) pacientiem standarta aprūpes grupā bija vismaz 1 apstiprināts simptomātisks vai asimptomātisks VTE recidīvs.

Apiksabāna grupā 143 ārstētajiem pacientiem zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 84,0 dienas. Zāļu lietošanas ilgums pārsniedza 84 dienas 67 (46,9%) pacientiem. Primārais drošuma mērķa kritērijs, kas ir masīvas un KNNM asiņošanas saliktais kritērijs, tika novērots 2 (1,4%) pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, salīdzinot ar 1 (1,4%) pacientu, kurš saņēma standarta aprūpi, ar riska attiecību (*risk ratio* – RR) 0,99 (95% TI: 0,1; 10,8). Visos gadījumos tā bija KNNM asiņošana. Par nelielu asiņošanu tika ziņots 51 (35,7%) pacientam apiksabāna grupā un 21 (29,6%) pacientam standarta aprūpes grupā ar RR 1,19 (95% TI: 0,8; 1,8).

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai vairākiem šādiem kritērijiem: a (i) letāla asiņošana; (ii) klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar Hgb samazināšanos vismaz par 20 g/l (2 g/dl) 24 stundu periodā; (iii) asiņošana, kas ir retroperitoneāla, plaušu, intrakraniāla vai citā veidā saistīta ar centrālo nervu sistēmu; un (iv) asiņošana, kuras novēršanai nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās operāciju blokā (tajā skaitā izmantojot intervences radioloģiju).

KNNM asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai abiem no šiem nosacījumiem: (i) atklāta asiņošana, kuras dēļ tiek ievadīti asins produkti un kas nav tieši attiecināma uz personas pamata veselības stāvokli, un (ii) asiņošana, kurai nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās, iejaukšanās hemostāzes atjaunošanai, izņemot operāciju blokā veikto.

Neliela asiņošana tika definēta kā jebkurš atklāts vai makroskopisks asiņošanas pierādījums, kas neatbilst iepriekš minētajiem masīvas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas kritērijiem. Menstruālā asiņošana tika klasificēta kā neliela asiņošana, nevis klīniski būtiska nenozīmīga asiņošana.

53 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījuma pagarinājuma fāzē un tika ārstēti ar apiksabānu, netika ziņots par simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu vai ar VTE saistītu nāvi. Pagarinājuma fāzē nevienam pacientam netika konstatēta nopietna vai KNNM asiņošana. Pagarinājuma fāzē astoņiem (8/53; 15,1%) pacientiem bija nelielas asiņošanas gadījumi.

Apiksabāna grupā bija 3 nāves gadījumi, bet standarta aprūpes grupā bija 1 nāves gadījums; pētnieks šos visus gadījumus novērtēja kā nesaistītus ar ārstēšanu. Neviens no šiem nāves gadījumiem nebija saistīts ar VTE vai asiņošanas notikumu saskaņā ar neatkarīgās notikumu vērtēšanas komitejas lēmumu.

Apiksabāna drošuma datubāze pediatriskajiem pacientiem balstās uz datiem no pētījuma CV185325 par VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi, tā ir papildināta ar datiem no pētījumiem PREVAPIX-ALL un SAXOPHONE par VTE primāro profilaksi, kā arī datiem no vienas devas pētījuma CV185118. Tajā iekļauti 970 pediatriskie pacienti, no kuriem 568 saņēma apiksabānu.

Pediatriskajiem pacientiem primāra VTE profilakse neietilpst apstiprināto indikāciju sarakstā.

*VTE profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar akūtu limfoblastisku leikozi vai limfoblastisku limfomu (ALL, LL)*

Pētījumā PREVAPIX-ALL pavisam 512 pacienti ≥ 1 līdz < 18 gadu vecumā ar jaunatklātu ALL vai LL un uzsāktu indukcijas ķīmijterapiju, ieskaitot asparagināzes ievadīšanu caur centrālo venozo pieeju, tika randomizēti attiecībā 1:1 atklātai trombozes profilaksei ar apiksabānu vai standarta aprūpei (bez sistēmiskas antikoagulantu terapijas). Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 3. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 2,5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Zāļu iedarbības ilguma mediāna apiksabāna grupā bija 25 dienas.

**3. tabula. Apiksabāna devas PREVAPIX-ALL pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 10,5 kg | 0,5 mg divas reizes dienā |
| 10,5 līdz < 18 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg divas reizes dienā |

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku neletālu dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju, smadzeņu venozā sinusa trombozi un venozas trombembolijas izraisītu nāvi. Primārā efektivitātes mērķa kritērija sastopamība apiksabāna grupā bija 31 (12,1%) salīdzinājumā ar 45 (17,6%) standarta aprūpes grupā. Relatīvā riska samazināšanās nebija statistiski nozīmīga.

Drošuma mērķa kritēriji tika apstiprināti saskaņā ar ISTH kritērijiem. Primāro drošuma mērķa kritēriju, masīvu asiņošanu, novēroja 0,8% pacientu katrā ārstēšanas grupā. KNNM asiņošanu novēroja 11 pacientiem (4,3%) apiksabāna grupā un 3 pacientiem (1,2%) standarta aprūpes grupā. Visbiežāk sastopamais KNNM asiņošanas notikums, kas noteica ārstēšanas atšķirību, bija viegla līdz vidēji smaga deguna asiņošana. Nelielas asiņošanas notikumus novēroja 37 pacientiem apiksabāna grupā (14,5%) un 20 pacientiem (7,8%) standarta aprūpes grupā.

*Trombembolijas (TE) profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību*

Randomizētā (attiecībā 2:1), atklātā, daudzcentru, salīdzinošā pētījumā SAXOPHONE tika iekļauti pacienti 28 dienu līdz < 18 gadu vecumā ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību, kuras gadījumā nepieciešama antikoagulantu terapija. Pacienti saņēma apiksabānu vai standarta aprūpi trombozes profilaksei ar K vitamīna antagonistu vai mazmolekulāro heparīnu. Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 5 mg divas reizes dienā (skatīt 4. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Vidējais zāļu iedarbības ilgums apiksabāna grupā bija 331 diena.

**4. tabula. Apiksabāna devas SAXOPHONE pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 9 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 9 līdz < 12 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 12 līdz < 18 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 3 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 4 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 5 mg divas reizes dienā |

Primārais saliktais drošuma mērķa kritērijs, kas ietvēra apstiprinātu ISTH masīvu asiņošanu un KNNM asiņošanu, novērots 1 (0,8%) no 126 pacientiem apiksabāna grupā un 3 (4,8%) no 62 pacientiem standarta aprūpes grupā. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā apstiprināta masīva asiņošana, KNNM asiņošana un visi asiņošanas notikumi sastopamības biežuma ziņā bija salīdzināmi abās ārstēšanas grupās. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā zāļu lietošanas pārtraukšana nevēlama notikuma, nepanesības vai asiņošanas dēļ ziņoti 7 (5,6%) pacientiem apiksabāna grupā un 1 (1,6%) pacientam standarta aprūpes grupā. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja trombemboliskus notikumus. Nevienā ārstēšanas grupā nenovēroja nāves gadījumus.

Šis bija prospektīvs pētījums aprakstošai efektivitātes un drošuma analīzei, jo paredzamā TE un asiņošanas notikumu sastopamība šajā populācijā ir zema. Zemās TE sastopamības dēļ šajā pētījumā nebija iespējams veikt galīgo riska un ieguvuma novērtējumu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par venozās trombembolijas ārstēšanu ar Eliquis vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Apiksabāns ātri uzsūcas, pediatriskajiem pacientiem sasniedzot maksimālo koncentrāciju (Cmax) aptuveni 2 stundas pēc vienas devas lietošanas.

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

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

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

Pēc sasmalcinātas un 60 ml G5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos veselām pētāmajām personām, kuras iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tabletes devu.

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

Izkliede

Pieaugušajiem ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izkliedes tilpums (Vss) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

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

Pieaugušajiem apiksabāna totālais klīrenss ir aptuveni 3,3 l/h un eliminācijas pusperiods – aptuveni 12 stundas. Bērniem apiksabāna kopējais šķietamais klīrenss ir aptuveni 3,0 l/h.

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

Nieru darbības traucējumi

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 gadiem, smagi nieru darbības traucējumi tiek definēti šādi: aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) mazāks par 30 ml/min/1,73 m2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL). Pētījumā CV185325 pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, izmantotās robežvērtības, kas atbilst smagiem nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā dzimumu un postnatālo vecumu, ir apkopotas 5. tabulā zemāk; katra no tām atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2 ĶVL pacientiem, kuri ir ≥ 2 gadus veci.

**5. tabula. aGFĀ atbilstības robežvērtības pētījumā CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatālais vecums (dzimums)** | **GFĀ atsauces diapazons**  **(ml/min/1,73 m2)** | **aGFĀ atbilstības robežvērtība\*** |
| 1 nedēļa (vīrieši un sievietes) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 nedēļas (vīrieši un sievietes) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 nedēļas līdz < 2 gadiem (vīrieši un sievietes) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 gadi (vīrieši un sievietes) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (vīrieši) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (sievietes) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \* Atbilstības robežvērtība dalībai CV185325 pētījumā, kurā aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) tika aprēķināts, pamatojoties uz atjaunināto *Bedside Schwartz* vienādojumu (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009.). Šī protokola robežvērtība atbilda aGFĀ, kuru nesasniedzot, tika uzskatīts, ka potenciālajam pacientam ir “nepietiekama nieru darbība” un tas nevar piedalīties pētījumā CV185325. Katra robežvērtība tika definēta kā aGFĀ < 30% 1 standartnovirzes (SN) ietvaros zem GFĀ atsauces diapazona, ņemot vērā vecumu un dzimumu. Robežvērtības pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2, kas ir vispārpieņemta smagas nieru mazspējas definīcija pacientiem, kuri ir vecāki par 2 gadiem. | | |

Pediatriskie pacienti ar glomerulu filtrācijas ātrumu ≤ 55 ml/min/1,73 m2 pētījumā CV185325 nepiedalījās, lai gan pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73m2 ĶVL) atbilda kritērijiem. Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar apiksabānu, pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

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

Aknu darbības traucējumi

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

Dzimums

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no dzimuma nav pētītas.

Pieaugušajiem pacientiem apiksabāna iedarbība sievietēm bija apmēram par 18% lielāka nekā vīriešiem.

Etniskā piederība un rase

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no etniskās piederības un rases nav pētītas.

Ķermeņa masa

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām katrai ķermeņa masas kategorijai.

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pieaugušajiem pēc plaša apiksabāna devu diapazona (0,5–50 mg) lietošanas tika pētīta farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) saistība starp apiksabāna plazmas koncentrāciju un vairākiem FD mērķa kritērijiem (anti-Xa faktora aktivitāte [AXA], INR, PT, aPTT). Līdzīgi apiksabāna FK/FD novērtējuma rezultāti pediatriskajiem pacientiem liecina par lineāru sakarību starp apiksabāna koncentrāciju un AXA. Tas atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Granulu saturs

Hipromeloze (E464)

Cukura lodītes (sastāv no cukura sīrupa, kukurūzas cietes (E1450) un saharozes)

Kapsulas apvalks

Želatīns (E441)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Melna drukas tinte

Šellaka (E904)

Propilēnglikols (E1520)

Melnais dzelzs oksīds

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc sajaukšanas ar ūdeni vai zīdaiņiem paredzētu maisījumu šķidrais maisījums jāizlieto 2 stundu laikā.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar folijas pārklājumu un bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Pudelīte ir iepakota kartona kastītē.

Katrā pudelītē ir 28 atveramās kapsulas.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Detalizēti norādījumi par devas pagatavošanu un lietošanu ir sniegti lietošanas norādījumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/016

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 18. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 0,5 mg apvalkotā granula paciņā

Eliquis 1,5 mg apvalkotās granulas paciņā

Eliquis 2 mg apvalkotās granulas paciņā

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Eliquis 0,5 mg apvalkotā granula paciņā

Katra paciņa satur vienu 0,5 mg apiksabāna (*apixaban*) apvalkoto granulu.

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 10 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eliquis 1,5 mg apvalkotās granulas paciņā

Katra paciņa satur trīs 0,5 mg (1,5 mg) apiksabāna (*apixaban*) apvalkotās granulas.

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 30 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eliquis 2,0 mg apvalkotas granulas paciņā

Katra paciņa satur četras 0,5 mg (2 mg) apiksabāna (*apixaban*) apvalkotās granulas.

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 40 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

0,5 mg apvalkotās granulas, iepakotas 0,5; 1,5 un 2 mg paciņās.

Sārtas, apaļas formas (diametrs 3 mm) granulas.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*VTE terapija un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz < 35 kg*

Ārstēšana ar apiksabānu bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem jāsāk pēc tam, kad ir pabeigta vismaz 5 dienu ilga sākotnējā terapija ar parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamā apiksabāna deva tiek noteikta atkarībā no pacienta ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā. Ārstēšanas gaitā deva jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masas kategorijai. Pacienti, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg, var lietot Eliquis 2,5 mg un 5 mg apvalkotās tabletes divas reizes dienā, nepārsniedzot maksimālo dienas devu. Norādījumus par devām skatīt Eliquis 2,5 mg un 5 mg apvalkoto tablešu zāļu aprakstos.

Gadījumos, kad ķermeņa masa nav norādīta devu tabulā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

**1. tabula. Ieteicamās devas VTE terapijai un VTE recidīvu profilaksei pediatriskajiem pacientiem, pamatojoties uz ķermeņa masu (kg)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1.–7. diena | | 8. diena un turpmāk | |
| Zāļu formas | Ķermeņa masa (kg) | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva |
| Granulas atveramajās kapsulās 0,15 mg | 4 līdz < 5 | 0,6 mg divas reizes dienā | 1,2 mg | 0,3 mg divas reizes dienā | 0,6 mg |
| Apvalkotās granulas paciņā 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | 5 līdz < 6 | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg | 0,5 mg divas reizes dienā | 1 mg |
| 6 līdz < 9 | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg |
| 9 līdz < 12 | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg | 1,5 mg divas reizes dienā | 3 mg |
| 12 līdz < 18 | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg |
| 18 līdz < 25 | 6 mg divas reizes dienā | 12 mg | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg |
| 25 līdz < 35 | 8 mg divas reizes dienā | 16 mg | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg |
| Apvalkotās tabletes 2,5 mg un 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg divas reizes dienā | 20 mg | 5 mg divas reizes dienā | 10 mg |

Pamatojoties uz VTE ārstēšanas vadlīnijām pediatriskajai populācijai, visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Izlaista deva*

Aizmirstā rīta deva jālieto nekavējoties, kad tas tiek konstatēts, un to var lietot kopā ar vakara devu. Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā, pacients nedrīkst lietot divas devas nākamajā rītā. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

*Terapijas maiņa*

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

*Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Eliquis*

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

*Pāreja no Eliquis uz KVA terapiju*

Dati par pediatriskajiem pacientiem nav pieejami.

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

*Nieru darbības traucējumi*

*Pieaugušie pacienti*

Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāpiemēro šādi ieteikumi:

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas (VTEp), DVT vai PE ārstēšanai un DVT vai PE recidīvu profilaksei (VTEt) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un gados vecākiem pacientiem (≥ 80 gadus veciem pacientiem) vai pacientiem ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), kuriem kreatinīna līmenis serumā ir ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromoli/l), devas pielāgošana ir nepieciešama (skatīt apakšvirsrakstu augstāk “*Devas* *samazināšana*”). Ja nav spēkā citi devas samazināšanas kritēriji (vecums, ķermeņa masa), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

- DVT un PE ārstēšanai, kā arī DVT un PE (VTEt) recidīvu profilaksei apiksabāns jālieto piesardzīgi,

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā.

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

*Pediatriskā populācija*

Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par pediatriskajiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

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

Pacienti ar palielinātu aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (ALAT)/aspartātaminotransferāzes (ASAT) > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna ≥ 1,5 x NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Eliquis šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms Eliquis terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Pirms Eliquis terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi.

*Ķermeņa masa*

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām atbilstoši ķermeņa masas kategorijai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Eliquis drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem ir noteikta tikai tādām indikācijām kā venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse. Dati par jaundzimušajiem un zāļu izmantošanu citām indikācijām nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Tādēļ Eliquis nav ieteicams lietot jaundzimušajiem un bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem citu indikāciju gadījumā, izņemot VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

Eliquis drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz mazāk par 18 gadiem nav noteikta, lietojot zāles trombembolijas profilaksei. Pašlaik pieejamie dati par trombembolijas profilaksi aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Eliquis apvalkotās granulas jāsajauc ar ūdeni, zīdaiņiem paredzētu maisījumu, ābolu sulu vai ābolu biezeni, kā aprakstīts lietošanas instrukcijā. Šķidrais maisījums jāizlieto 2 stundu laikā. Zāļu un ābolu biezeņa maisījums jālieto nekavējoties. Pacientiem, kuriem ir apgrūtināta rīšana, šķidro maisījumu var ievadīt caur gastrostomijas vai nazogastrālo zondi.

Detalizēti norādījumi par šo zāļu lietošanu ir sniegti lietošanas norādījumos.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Akūta klīniski būtiska asiņošana.
* Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).
* Bojājums vai stāvoklis, ja tas tiek uzskatīts par masīvas asiņošanas riska faktoru. Tas var būt pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija, malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku, nesena cerebrāla vai spināla trauma, nesen veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesen pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
* Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (UFH), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrāna eteksilātu u.c.), izņemot īpašu situāciju, kad tiek mainīta terapija uz vai no antikoagulantiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad UFH tiek ievadīts devās, kādas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības saglabāšanai, vai kad UFH tiek ievadīts ātriju fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Asiņošanas risks

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

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

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks, pretējas darbības līdzeklis (andeksanets alfa), kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību. Tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, protrombīna kompleksa koncentrātu (PKK) vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4 faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu pediatriskajiem un pieaugušajiem pacientiem, kuri ir saņēmuši apiksabānu.

Mijiedarbība ar citām hemostāzi ietekmējošām zālēm

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

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

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

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

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

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165mg dienā.

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm; tādēļ apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants* – DOAC), tajā skaitā apiksabāns, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Operācijas un invazīvas procedūras

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

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānotās operācijas vai invazīvās procedūras, ja tā saistīta ar nelielu asiņošanas risku. Tas attiecas uz operācijām un procedūrām, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena asiņošana, kas rastos, būs minimāla, tās lokalizācija nebūs kritiska un asiņošana būs viegli kontrolējama.

Ja operāciju vai invazīvo procedūru nav iespējams atlikt, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku. Asiņošanas risks jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

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

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

Terapijas īslaicīga pārtraukšana

Antikoagulantu, arī apiksabāna terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas, plānotas operācijas vai invazīvas procedūras dēļ pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar apiksabānu uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai punkcija

Nav pieejami dati par neiroaksiālā katetra ievietošanas vai izņemšanas režīmu pediatriskajiem pacientiem apiksabāna lietošanas laikā. Šādos gadījumos jāpārtrauc apiksabāna lietošana un jāapsver īslaicīgas darbības parenterālu antikoagulantu ievadīšana.

Ja tiek veikta neiroaksiāla anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacienti, kuri trombembolisku komplikāciju novēršanai ārstējas ar trombolītiskiem līdzekļiem, ir pakļauti epidurālas vai spinālas hematomas riskam, kuru rezultātā var rasties ilglaicīga vai nepārejoša paralīze. Šo atgadījumu risku palielina epidurāla ilgkatetra izmantošana pēc operācijas vai hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana. Epidurāls vai intratekāls ilgkatetrs jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms apiksabāna pirmās devas. Risku palielina arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas. Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāsamēro ar risku pacientam, kurš saņem antikoagulantus vai saņems antikoagulantus trombožu profilaksei.

Nav klīniskas pieredzes apiksabāna lietošanā pacientiem ar intratekālu vai epidurālu ilgkatetru. Ja rastos šāda vajadzība, tad, ņemot vērā apiksabāna FK īpašības, starp apiksabāna pēdējo devu un katetra izņemšanu jābūt vismaz 20−30 stundu intervālam (t.i., 2 x eliminācijas pusperiods) un pirms katetra izvilkšanas jāizlaiž vismaz viena deva. Nākamo apiksabāna devu drīkst lietot ne agrāk kā 5 stundas pēc katetra izņemšanas. Tāpat kā ar citiem jauniem antikoagulantiem, pieredze ar neiroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu saistībā ar neiroaksiālu blokādi.

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

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

Pacienti ar aktīvu vēzi

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

*Pediatriskie pacienti*

Pediatriskie pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti, un tādēļ apiksabānu nedrīkst saņemt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

*Pieaugušie pacienti*

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

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

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

Ķermeņa masa

Pieaugušajiem pacientiem maza ķermeņa masa (< 60 kg) var palielināt asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

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

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu ALAT/ASAT līmeni > 2 x NAR vai kopējo bilirubīnu ≥ 1,5 x NAR tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāveic aknu funkcionālie testi.

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

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P‑gp induktoriem

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

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

- VTE ārstēšanai apiksabāns jālieto piesardzīgi, jo var tikt ietekmēta tā efektivitāte.

Klīniskie dati par pediatriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gūžas kaula kakliņa lūzuma operatīva ārstēšana

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

Laboratoriskie rādītāji

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

Informācija par palīgvielām

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

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

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Dati par mijiedarbību tika iegūti pētījumos ar pieaugušajiem; lietojot zāles pediatriskajiem pacientiem, jāņem vērā 4.4. apakšpunktā norādītie brīdinājumi.

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

Vienlaicīga apiksabāna un ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) – spēcīga CYP3A4 un P‑gp inhibitora − lietošana 2 reizes palielina vidējo apiksabāna AUC un 1,6 reizes palielina vidējo apiksabāna Cmax.

Apiksabāna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku terapiju ar spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

CYP3A4 un P‑gp induktori

Vienlaicīga apiksabāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P‑gp induktora – lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksabāna AUC un Cmax. Apiksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P‑gp induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksabāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, apiksabāns VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei jālieto piesardzīgi.

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

Antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori, SSRI/SNRI un NSPIL

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

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

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

I fāzes pētījumos, vienlaicīgi lietojot apiksabānu un klopidogrelu (75 mg vienu reizi dienā), apiksabānu kombinācijā ar 75 mg klopidogrela un 162 mg ASS vienu reizi dienā vai prasugrelu (pa 60 mg un vēlāk pa 10 mg vienu reizi dienā), netika konstatēts būtisks standarta asins tecēšanas laika pieaugums vai trombocītu agregācijas inhibīcijas pastiprināšanās salīdzinājumā ar antiagregantu lietošanu bez apiksabāna. Asinsreces testu (PT, INR un aPTT) pieaugums atbilda efektam, kādu rada apiksabāns, lietots viens pats.

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

Neskatoties uz šo atradi, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, ja vienlaicīgi ar apiksabānu tiek lietoti antiagreganti. Apiksabāns jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti SSRI/SNRI, NSPIL, ASS un/vai P2Y12 inhibitori, jo šie līdzekļi var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pētījumā CV185325 netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem 12 bērniem, kuri vienlaicīgi saņēma apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

*In vitro* pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā pacientiem, netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 (IC50 > 45 μM) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 (IC50 > 20 μM). Līdz koncentrācijai 20 μM apiksabāns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5. Tādēļ nav paredzams, ka apiksabāns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi. Apiksabāns nav nozīmīgs P‑gp inhibitors.

Pētījumos veselām pētāmajām personām, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīna, naproksēna vai atenolola farmakokinētiku.

*Digoksīns*

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā) – P‑gp substrāta − lietošana neietekmēja digoksīna AUC un Cmax. Tādējādi apiksabāns neinhibē P‑gp substrātu transportu.

*Naproksēns*

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un naproksēna (500 mg), bieži izmantota NSPIL, devu, naproksēna AUC vai Cmax nemainījās.

*Atenolols*

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

Aktivētā ogle

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

*Pediatriskā populācija*

Mijiedarbības pētījumi ar pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Iepriekš sniegtie dati par mijiedarbību tika iegūti pētījumos ar pieaugušajiem; lietojot zāles pediatriskajiem pacientiem, jāņem vērā 4.4. apakšpunktā norādītie brīdinājumi.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

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

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

*Pieaugušo populācija*

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 7 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 21000 pacientu – vairāk nekā 5000 pacientu VTEp pētījumos, vairāk nekā 11000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 20 dienas, 1,7 gadi un 221 diena (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

VTEp pētījumos nevēlamas blakusparādības novēroja 11% pacientiem, kuri divas reizes dienā lietoja 2,5 mg lielas apiksabāna devas. Pētījumos, kuru laikā apiksabāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu, ar asiņošanu saistīto apiksabāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija 10%.

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam šādās gradācijās: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz <1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pieaugušajiem VTEp, NVPM un VTEt gadījumos un pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem VTEt un VET recidīvu profilakses gadījumos.

Pediatriskajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 2. tabulā, ir noteikts, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pētījumā CV185325, kurā šie pacienti saņēma apiksabānu VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei.

**2. tabula. Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā**

| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **VTE profilakse pieaugušajiem, kam veikta plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšana (VTEp)** | **Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušajiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)** | **DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt) pieaugušajiem pacientiem** | **VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* | | | | |  |  |  |
| Anēmija | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Trombocitopēnija | Retāk | Retāk | Bieži | Bieži |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Paaugstināta jutība, alerģiska tūska un anafilakse | Reti | Retāk | Retāk | Bieži‡ |
| Nieze | Retāk | Retāk | Retāk\* | Bieži |
| Angioedēma | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Cerebrāla hemorāģija† | Nav zināms | Retāk | Reti | Nav zināms |
| *Acu bojājumi* | | |  |  |
| Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas) | Reti | Bieži | Retāk | Nav zināms |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | | | | |
| Hemorāģija, hematoma | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija) | Retāk | Bieži | Retāk | Bieži |
| Intraabdomināla hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Nav zināms | Nav zināms |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | | | | |
| Deguna asiņošana | Retāk | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Asiņu spļaušana | Reti | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| Elpceļu hemorāģija | Nav zināms | Reti | Reti | Nav zināms |
| *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi* | | | | |
| Slikta dūša | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Gastrointestināla hemorāģija | Retāk | Bieži | Bieži | Nav zināms |
| Hemoroidāla hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| Mutes hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Bieži | Nav zināms |
| Asiņaini izkārnījumi | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Rektāla hemorāģija, smaganu asiņošana | Reti | Bieži | Bieži | Bieži |
| Retroperitoneāla hemorāģija | Nav zināms | Reti | Nav zināms | Nav zināms |
| *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi* | | | | |
| Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | Bieži | Bieži | Nav zināms |
| Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās | Retāk | Retāk | Bieži | Bieži |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | | | | |
| Ādas izsitumi | Nav zināms | Retāk | Bieži | Bieži |
| Alopēcija | Reti | Retāk | Retāk | Bieži |
| Daudzformu eritēma | Nav zināms | Ļoti reti | Nav zināms | Nav zināms |
| Ādas vaskulīts | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | | | | |
| Hemorāģija muskuļos | Reti | Reti | Retāk | Nav zināms |
| *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi* | | |  |  |
| Hematūrija | Retāk | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms | Nav zināms |
| *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* | | | | |
| Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija | Retāk | Retāk | Bieži | Ļoti bieži§ |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | | | | |
| Ievadīšanas vietas asiņošana | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| *Izmeklējumi* | | | | |
| Pozitīvs tests uz slēptām asinīm | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |
| *Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas* | | | | |
| Sasitums | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematomas veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā | Retāk | Retāk | Retāk | Bieži |
| Traumatiska hemorāģija | Nav zināms | Retāk | Retāk | Nav zināms |

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

† Termins “Cerebrāla hemorāģija” attiecas uz visa veida intrakraniālajām vai intraspinālajām hemorāģijām (piemēram, hemorāģisko insultu vai *putamen*, smadzenīšu, intraventrikulāro vai subdurālo hemorāģiju).

‡ Ietver anafilaktisku reakciju, paaugstinātu jutību pret zālēm un paaugstinātu jutību.

§ Ietver smagu menstruālo asiņošanu, asiņošanu periodā starp menstruācijām un vaginālu hemorāģiju.

*Pediatriskā populācija*

Apiksabāna lietošanas drošums ir vērtēts 1 I fāzes un 3 II/III fāzes pētījumos, iesaistot 970 pacientus. No šiem pacientiem 568 saņēma vienu vai vairākas apiksabāna devas, un vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 1, 24, 331 un 80 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Izmantojot vecumam atbilstošu zāļu formu, pacienti saņēma devas, kas pielāgotas ķermeņa masai.

Kopumā apiksabāna drošuma profils pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem, un bija vienāds dažādās pediatriskajās vecuma grupās.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pediatriskajiem pacientiem bija deguna asiņošana un patoloģiska vagināla hemorāģija (nevēlamo blakusparādību profilu un biežumu atkarībā no indikācijas skatīt 2. tabulā).

Pediatriskajiem pacientiem par tādām blakusparādībām kā deguna asiņošana (ļoti bieži), patoloģiska vagināla hemorāģija (ļoti bieži), paaugstināta jutība un anafilakse (bieži), nieze (bieži), hipotensija (bieži), asiņaini izkārnījumi (bieži), palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis (bieži), alopēcija (bieži) un asiņošana pēc procedūras (bieži) tika ziņots biežāk nekā pieaugušajiem, kas tika ārstēti ar apiksabānu, bet tās klasificētas tajā pašā biežuma kategorijā kā pediatriskajiem pacientiem standarta aprūpes grupā; vienīgais izņēmums bija vagināla hemorāģija, jo standarta aprūpes grupā par šo blakusparādību tika ziņots bieži. Visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma vienlaicīgu ķīmijterapiju ļaundabīgā audzēja ārstēšanai, izņemot vienu gadījumu, tika ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstinājumu.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Apiksabāna pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

Tāda specifiska atgriezeniska līdzekļa (andeksaneta alfa) lietošana, kurš antagonizē apiksabāna farmakodinamisko iedarbību, pediatriskajā populācijā nav apstiprināta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var arī apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, PKK vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu.

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Apiksabānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte (AXA), par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora komplektos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Rezultāti no pētījumiem par apiksabāna lietošanu pediatriskajiem pacientiem liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un AXA atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksabāna dokumentēto darbības mehānismu – selektīvs FXa inhibitors. Tālāk sniegtie AXA rezultāti tika iegūti, izmantojot STA® Liquid Anti-Xa apiksabāna analīzes komplektu.

Pētījumā CV185155 svara kategorijā no 9 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 27,1 (22,2) ng/ml līdz 71,9 (17,3) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 30,3 (22) ng/ml un 80,8 (16,8) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 2,5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185362 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 67,1 (30,2) ng/ml un 213 (41,7) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 71,3 (61,3) ng/ml un 230 (39,5) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185325 svara kategorijā no 6 līdz ≥ 35 kg AXA min. un AXA maks. ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) bija robežās no 47,1 (57,2) ng/ml un 146 (40,2) ng/ml, kas atbilst Cminss un Cmaxss ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 50 (54,5) ng/ml un 144 (36,9) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediatriskajiem pacientiem bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pediatriskajos pētījumos sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte norāda, ka kopējā populācijā apiksabāna koncentrācijas un AXA līmeņa svārstības līdzsvara koncentrācijā no augstākā līdz zemākajam līmenim bija aptuveni 3 reizes (min.; maks.: 2,65–3,22).

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem*

Pētījums CV185325 bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, daudzcentru pētījums par apiksabāna lietošanu VTE ārstēšanai pediatriskajiem pacientiem. Šajā aprakstošajā efektivitātes un drošuma pētījumā tika iekļauti 217 pediatriskie pacienti, kuriem antikoagulantu lietošana bija nepieciešama VTE ārstēšanai un VTE recidīvu profilaksei; 137 pacienti 1. vecuma grupā (12 līdz < 18 gadi), 44 pacienti 2. vecuma grupā (2 līdz < 12 gadi), 32 pacienti 3. vecuma grupā (28 dienas līdz < 2 gadiem) un 4 pacienti 4. vecuma grupā (no dzimšanas līdz < 28 dienām). VTE indekss tika apstiprināts ar attēldiagnostikas metodi un tika neatkarīgi novērtēts. Pirms randomizācijas pacienti saņēma standarta aprūpi, kas ietvēra antikoagulanu lietošanu 14 dienas (vidējais (SN) standarta aprūpes ilgums, izmantojot antikoagulantus, līdz pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai bija 4,8 (2,5) dienas, un 92,3% pacientu pētāmo zāļu lietošana tika uzsākta pēc ≤ 7 dienām). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vecumam atbilstošas apiksabāna zāļu formas (devas pielāgotas svaram, kas atbilst pieaugušo piesātinošajai devai 10 mg divas reizes dienā 7 dienas, kam seko 5 mg divas reizes dienā) vai standarta aprūpes saņemšanai. Pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem standarta aprūpe ietvēra mazmolekulārus heparīnus (*low molecular weight heparins* - LMWH), nefrakcionētus heparīnus (UFH) vai K vitamīna antagonistus (KVA). Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 2 gadiem standarta aprūpe ietvēra tikai heparīnus (UFH vai LMWH). Galvenā ārstēšanas fāze ilga no 42 līdz 84 dienām pacientiem vecumā < 2 gadiem un 84 dienas pacientiem vecumā > 2 gadiem. Pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem, kuri tika randomizēti apiksabāna saņemšanai, pagarinājuma fāzē bija iespēja turpināt ārstēšanu ar apiksabānu vēl 6 līdz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra ar attēldiagnostikas metodi noteiktu un apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu un ar VTE saistītu nāvi. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja ar VTE saistītu nāvi. Kopumā 4 (2,8%) pacientiem apiksabāna grupā un 2 (2,8%) pacientiem standarta aprūpes grupā bija vismaz 1 apstiprināts simptomātisks vai asimptomātisks VTE recidīvs.

Apiksabāna grupā 143 ārstētajiem pacientiem zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 84,0 dienas. Zāļu lietošanas ilgums pārsniedza 84 dienas 67 (46,9%) pacientiem. Primārais drošuma mērķa kritērijs, kas ir masīvas un KNNM asiņošanas saliktais kritērijs, tika novērots 2 (1,4%) pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, salīdzinot ar 1 (1,4%) pacientu, kurš saņēma standarta aprūpi, ar riska attiecību (*risk ratio* – RR) 0,99 (95% TI: 0,1; 10,8). Visos gadījumos tā bija KNNM asiņošana. Par nelielu asiņošanu tika ziņots 51 (35,7%) pacientam apiksabāna grupā un 21 (29,6%) pacientam standarta aprūpes grupā ar RR 1,19 (95% TI: 0,8; 1,8).

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai vairākiem šādiem kritērijiem: a (i) letāla asiņošana; (ii) klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar Hgb samazināšanos vismaz par 20 g/l (2 g/dl) 24 stundu periodā; (iii) asiņošana, kas ir retroperitoneāla, plaušu, intrakraniāla vai citā veidā saistīta ar centrālo nervu sistēmu; un (iv) asiņošana, kuras novēršanai nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās operāciju blokā (tajā skaitā izmantojot intervences radioloģiju).

KNNM asiņošana tika definēta kā asiņošana, kas atbilst vienam vai abiem no šiem nosacījumiem: (i) atklāta asiņošana, kuras dēļ tiek ievadīti asins produkti un kas nav tieši attiecināma uz personas pamata veselības stāvokli, un (ii) asiņošana, kurai nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās, iejaukšanās hemostāzes atjaunošanai, izņemot operāciju blokā veikto.

Neliela asiņošana tika definēta kā jebkurš atklāts vai makroskopisks asiņošanas pierādījums, kas neatbilst iepriekš minētajiem masīvas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas kritērijiem. Menstruālā asiņošana tika klasificēta kā neliela asiņošana, nevis klīniski būtiska nenozīmīga asiņošana.

53 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījuma pagarinājuma fāzē un tika ārstēti ar apiksabānu, netika ziņots par simptomātisku un asimptomātisku VTE recidīvu vai ar VTE saistītu nāvi. Pagarinājuma fāzē nevienam pacientam netika konstatēta nopietna vai KNNM asiņošana. Pagarinājuma fāzē astoņiem (8/53; 15,1%) pacientiem bija nelielas asiņošanas gadījumi.

Apiksabāna grupā bija 3 nāves gadījumi, bet standarta aprūpes grupā bija 1 nāves gadījums; pētnieks šos visus gadījumus novērtēja kā nesaistītus ar ārstēšanu. Neviens no šiem nāves gadījumiem nebija saistīts ar VTE vai asiņošanas notikumu saskaņā ar neatkarīgās notikumu vērtēšanas komitejas lēmumu.

Apiksabāna drošuma datubāze pediatriskajiem pacientiem balstās uz datiem no pētījuma CV185325 par VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi, tā ir papildināta ar datiem no pētījumiem PREVAPIX-ALL un SAXOPHONE par VTE primāro profilaksi, kā arī datiem no vienas devas pētījuma CV185118. Tajā iekļauti 970 pediatriskie pacienti, no kuriem 568 saņēma apiksabānu.

Pediatriskajiem pacientiem primāra venozās trombembolijas (VTE) profilakse neietilpst apstiprināto indikāciju sarakstā.

*VTE profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar akūtu limfoblastisku leikozi vai limfoblastisku limfomu (ALL, LL)*

Pētījumā PREVAPIX-ALL pavisam 512 pacienti ≥ 1 līdz < 18 gadu vecumā ar jaunatklātu ALL vai LL un uzsāktu indukcijas ķīmijterapiju, ieskaitot asparagināzes ievadīšanu caur centrālo venozo pieeju, tika randomizēti attiecībā 1:1 atklātai trombozes profilaksei ar apiksabānu vai standarta aprūpei (bez sistēmiskas antikoagulantu terapijas). Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 3. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 2,5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Zāļu iedarbības ilguma mediāna apiksabāna grupā bija 25 dienas.

**3. tabula. Apiksabāna devas PREVAPIX-ALL pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 10,5 kg | 0,5 mg divas reizes dienā |
| 10,5 līdz < 18 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg divas reizes dienā |

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra apstiprinātu simptomātisku un asimptomātisku neletālu dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju, smadzeņu venozā sinusa trombozi un venozas trombembolijas izraisītu nāvi. Primārā efektivitātes mērķa kritērija sastopamība apiksabāna grupā bija 31 (12,1%) salīdzinājumā ar 45 (17,6%) standarta aprūpes grupā. Relatīvā riska samazināšanās nebija statistiski nozīmīga.

Drošuma mērķa kritēriji tika apstiprināti saskaņā ar ISTH kritērijiem. Primāro drošuma mērķa kritēriju, masīvu asiņošanu, novēroja 0,8% pacientu katrā ārstēšanas grupā. KNNM asiņošanu novēroja 11 pacientiem (4,3%) apiksabāna grupā un 3 pacientiem (1,2%) standarta aprūpes grupā. Visbiežāk sastopamais KNNM asiņošanas notikums, kas noteica ārstēšanas atšķirību, bija viegla līdz vidēji smaga deguna asiņošana. Nelielas asiņošanas notikumus novēroja 37 pacientiem apiksabāna grupā (14,5%) un 20 pacientiem (7,8%) standarta aprūpes grupā.

*Trombembolijas (TE) profilakse pediatriskās populācijas pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību*

Randomizētā (attiecībā 2:1), atklātā, daudzcentru, salīdzinošā pētījumā SAXOPHONE tika iekļauti pacienti 28 dienu līdz < 18 gadu vecumā ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību, kuras gadījumā nepieciešama antikoagulantu terapija. Pacienti saņēma apiksabānu vai standarta aprūpi trombozes profilaksei ar K vitamīna antagonistu vai mazmolekulāro heparīnu. Apiksabāna lietošana notika saskaņā ar fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgu lietošanas režīmu, kas ir salīdzināms ar zāļu iedarbību pieaugušajiem, lietojot 5 mg divas reizes dienā (skatīt 4. tabulu). Apiksabāns bija pieejams 5 mg tablešu, 0,5 mg tablešu vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Vidējais zāļu iedarbības ilgums apiksabāna grupā bija 331 diena.

**4. tabula. Apiksabāna devas SAXOPHONE pētījumā**

| **Ķermeņa masas diapazons** | **Devu shēma** |
| --- | --- |
| 6 līdz < 9 kg | 1 mg divas reizes dienā |
| 9 līdz < 12 kg | 1,5 mg divas reizes dienā |
| 12 līdz < 18 kg | 2 mg divas reizes dienā |
| 18 līdz < 25 kg | 3 mg divas reizes dienā |
| 25 līdz < 35 kg | 4 mg divas reizes dienā |
| ≥ 35 kg | 5 mg divas reizes dienā |

Primārais saliktais drošuma mērķa kritērijs, kas ietvēra apstiprinātu ISTH masīvu asiņošanu un KNNM asiņošanu, novērots 1 (0,8%) no 126 pacientiem apiksabāna grupā un 3 (4,8%) no 62 pacientiem standarta aprūpes grupā. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā apstiprināta masīva asiņošana, KNNM asiņošana un visi asiņošanas notikumi sastopamības biežuma ziņā bija salīdzināmi abās ārstēšanas grupās. Tādi sekundārie drošuma mērķa kritēriji kā zāļu lietošanas pārtraukšana nevēlama notikuma, nepanesības vai asiņošanas dēļ ziņoti 7 (5,6%) pacientiem apiksabāna grupā un 1 (1,6%) pacientam standarta aprūpes grupā. Nevienam pacientam abās ārstēšanas grupās nenovēroja trombemboliskus notikumus. Nevienā ārstēšanas grupā nenovēroja nāves gadījumus.

Šis bija prospektīvs pētījums aprakstošai efektivitātes un drošuma analīzei, jo paredzamā TE un asiņošanas notikumu sastopamība šajā populācijā ir zema. Zemās TE sastopamības dēļ šajā pētījumā nebija iespējams veikt galīgo riska un ieguvuma novērtējumu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par venozās trombembolijas ārstēšanu ar Eliquis vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Apiksabāns ātri uzsūcas, pediatriskajiem pacientiem sasniedzot maksimālo koncentrāciju (Cmax) aptuveni 2 stundas pēc vienas devas lietošanas.

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

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

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

Pēc sasmalcinātas un 60 ml G5Ū suspendētas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos veselām pētāmajām personām, kuras iekšķīgi saņēma vienu 5 mg apiksabāna tabletes devu.

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

Izkliede

Pieaugušajiem ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 87% zāļu. Izkliedes tilpums (Vss) ir aptuveni 21 litrs.

Biotransformācija un eliminācija

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

Pieaugušajiem apiksabāna totālais klīrenss ir aptuveni 3,3 l/h un eliminācijas pusperiods – aptuveni 12 stundas. Bērniem apiksabāna kopējais šķietamais klīrenss ir aptuveni 3,0 l/h.

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

Nieru darbības traucējumi

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 gadiem, smagi nieru darbības traucējumi tiek definēti šādi: aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) mazāks par 30 ml/min/1,73 m2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL). Pētījumā CV185325 pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, izmantotās robežvērtības, kas atbilst smagiem nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā dzimumu un postnatālo vecumu, ir apkopotas 5. tabulā zemāk; katra no tām atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2 ĶVL pacientiem, kuri ir ≥ 2 gadus veci.

**5. tabula. aGFĀ atbilstības robežvērtības pētījumā CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatālais vecums (dzimums)** | **GFĀ atsauces diapazons**  **(ml/min/1,73 m2)** | **aGFĀ atbilstības robežvērtība\*** |
| 1 nedēļa (vīrieši un sievietes) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 nedēļas (vīrieši un sievietes) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 nedēļas līdz < 2 gadiem (vīrieši un sievietes) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 gadi (vīrieši un sievietes) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (vīrieši) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 gadi (sievietes) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \* Atbilstības robežvērtība dalībai CV185325 pētījumā, kurā aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) tika aprēķināts, pamatojoties uz atjaunināto *Bedside Schwartz* vienādojumu (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009.). Šī protokola robežvērtība atbilda aGFĀ, kuru nesasniedzot, tika uzskatīts, ka potenciālajam pacientam ir “nepietiekama nieru darbība” un tas nevar piedalīties pētījumā CV185325. Katra robežvērtība tika definēta kā aGFĀ < 30% 1 standartnovirzes (SN) ietvaros zem GFĀ atsauces diapazona, ņemot vērā vecumu un dzimumu. Robežvērtības pacientiem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m2, kas ir vispārpieņemta smagas nieru mazspējas definīcija pacientiem, kuri ir vecāki par 2 gadiem. | | |

Pediatriskie pacienti ar glomerulu filtrācijas ātrumu ≤ 55 ml/min/1,73 m2 pētījumā CV185325 nepiedalījās, lai gan pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m2 ĶVL) atbilda kritērijiem. Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par visiem pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar apiksabānu, pediatriskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

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

Aknu darbības traucējumi

Apiksabāns nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

Dzimums

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no dzimuma nav pētītas.

Pieaugušajiem pacientiem apiksabāna iedarbība sievietēm bija apmēram par 18% lielāka nekā vīriešiem.

Etniskā piederība un rase

Farmakokinētisko īpašību atšķirības pediatriskajiem pacientiem atkarībā no etniskās piederības un rases nav pētītas.

Ķermeņa masa

Lietojot apiksabānu pediatriskajiem pacientiem, jāizmanto shēma ar fiksētām devām katrai ķermeņa masas kategorijai.

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pieaugušajiem pēc plaša apiksabāna devu diapazona (0,5–50 mg) lietošanas tika pētīta farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) saistība starp apiksabāna plazmas koncentrāciju un vairākiem FD mērķa kritērijiem (anti-Xa faktora aktivitāte [AXA], INR, PT, aPTT). Līdzīgi apiksabāna FK/FD novērtējuma rezultāti pediatriskajiem pacientiem liecina par lineāru sakarību starp apiksabāna koncentrāciju un AXA. Tas atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Nātrija kroskarmeloze (E468)

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E1518)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc sajaukšanas ar ūdeni, zīdaiņiem paredzētu maisījumu vai ābolu sulu šķidrais maisījums jāizlieto 2 stundu laikā.

Zāļu un ābolu biezeņa maisījums jāizlieto nekavējoties

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bērniem neatverama alumīnija folijas paciņa ar 1 x 0,5 mg apvalkoto granulu.

Bērniem neatverama alumīnija folijas paciņa ar 3 x 0,5 mg apvalkotajām granulām.

Bērniem neatverama alumīnija folijas paciņa ar 4 x 0,5 mg apvalkotajām granulām.

Katra kartona kastīte satur 28 paciņas.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Detalizēti norādījumi par devas pagatavošanu un lietošanu ir sniegti lietošanas norādījumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/017

EU/1/11/691/018

EU/1/11/691/019

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 18. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**II PIELIKUMS**

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

1. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
2. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
3. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Itālija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Vācija

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

Īrija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

# B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

# C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

# D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma*;*
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*
* **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka katrā dalībvalstī, kurā Eliquis tiek laists tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt Eliquis, būs pieejami tālāk norādītie mācību materiāli vai viņi saņems tos:

* Zāļu apraksts.
* Ārsta rokasgrāmata.
* Pacienta brīdinājuma kartīte.

Visiem pacientiem un/vai pediatrisko pacientu aprūpētājiem, kuri saņem Eliquis, tiks nodrošināta pacienta brīdinājuma kartīte (iekļauta katrā zāļu iepakojumā).

Ārsta rokasgrāmatas pamatelementi:

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

Pacienta brīdinājuma kartītes pamatelementi:

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

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

# A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 2,5 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes

apixaban

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

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg apiksabāna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes

20 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

60 x 1 apvalkotās tabletes

100 x 1 apvalkotās tabletes

168 apvalkotās tabletes

200 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/001

EU/1/11/691/002

EU/1/11/691/003

EU/1/11/691/004

EU/1/11/691/005

EU/1/11/691/013

EU/1/11/691/015

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eliquis 2.5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS 2,5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Eliquis 2,5 mg tabletes

apixaban

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS 2,5 mg (Simbols)** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Eliquis 2,5 mg tabletes

apixaban

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

Saule kā simbols

Mēness kā simbols

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 5 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes

apixaban

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

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg apiksabāna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes

20 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

100x1 apvalkotās tabletes

168 apvalkotās tabletes

200 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/006

EU/1/11/691/007

EU/1/11/691/008

EU/1/11/691/009

EU/1/11/691/010

EU/1/11/691/011

EU/1/11/691/012

EU/1/11/691/014

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eliquis 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS 5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Eliquis 5 mg tabletes

apixaban

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE UN PUDELĪTES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 0,15 mg granulas atveramajās kapsulās

apixaban

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

Katra atveramā kapsula satur 0,15 mg apiksabāna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas atveramajās kapsulās

28 atveramās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un lietošanas norādījumus.

Atveramo kapsulu nedrīkst norīt. Tā jāatver un tās saturs jāsamaisa ar šķidrumu.

Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/016 (28 atveramās kapsulas ar granulām)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ārējā kastīte: Eliquis 0,15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE, KURĀ IEVIETOTA PACIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 0,5 mg apvalkotā granula paciņā

apixaban

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

Katra 0,5 mg paciņa satur 1 x 0,5 mg apiksabāna apvalkoto granulu.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās granulas paciņā

28 paciņas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un lietošanas norādījumus.

Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/017 (28 paciņas, katrā paciņā 1 apvalkotā granula)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eliquis 0,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  **PACIŅA** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**(-I) |

Eliquis 0,5 mg apvalkotā granula

apixaban

iekšķīgai lietošanai

|  |
| --- |
| **2. LIETOŠANAS VEIDS** |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

|  |
| --- |
| **3. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

BMS/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **4. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **5. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **6. CITA** |

1 granula (0,5 mg)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE, KURĀ IEVIETOTA PACIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 1,5 mg apvalkotās granulas paciņā

apixaban

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

Katra 1,5 mg paciņa satur 3 x 0,5 mg apiksabāna apvalkotās granulas.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās granulas paciņā

28 paciņas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un lietošanas norādījumus.

Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/018 (28 paciņas, katrā paciņā 3 apvalkotās granulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eliquis 1,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  **PACIŅA** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**(-I) |

Eliquis 1,5 mg apvalkotās granulas

apixaban

iekšķīgai lietošanai

|  |
| --- |
| **2. LIETOŠANAS VEIDS** |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

|  |
| --- |
| **3. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

BMS/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **4. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **5. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **6. CITA** |

3 granulas (1,5 mg)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE, KURĀ IEVIETOTA PACIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eliquis 2 mg apvalkotās granulas paciņā

apixaban

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

Katra 2,0 mg paciņa satur 4 x 0,5 mg apiksabāna apvalkotās granulas.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās granulas paciņā

28 paciņas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un lietošanas norādījumus.

Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/691/019 (28 paciņas, katrā paciņā 4 apvalkotās granulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eliquis 2 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  **PACIŅA** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**(-I) |

Eliquis 2 mg apvalkotās granulas

apixaban

iekšķīgai lietošanai

|  |
| --- |
| **2. LIETOŠANAS VEIDS** |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

|  |
| --- |
| **3. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

BMS/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **4. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **5. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **6. CITA** |

4 granulas (2 mg)

|  |
| --- |
| **PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE** |

**Eliquis (apixaban)**

**Pacienta brīdinājuma kartīte**

**Pastāvīgi nēsājiet šo kartīti līdzi.**

**Parādiet šo kartīti savam farmaceitam, zobārstam un jebkuram citam veselības aprūpes speciālistam, kurš Jūs ārstē.**

**Man parakstīts antikoagulants Eliquis (apixaban), lai novērstu trombu veidošanos.**

**Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt savam ārstam**

Vārds, uzvārds:

Dzimšanas datums:

Indikācija:

Deva: ...... mg divas reizes dienā

Ārsta vārds, uzvārds:

Ārsta tālruņa numurs:

**Informācija pacientam**

* Neaizmirstiet regulāri lietot Eliquis. Ja aizmirsies lietot rīta devu, dariet to, tiklīdz atceraties, un to var lietot kopā ar vakara devu. Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā. Nelietojiet divas devas nākamajā rītā, tā vietā nākamajā dienā turpiniet lietot zāles divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.
* Nepārtrauciet lietot Eliquis, nekonsultējoties ar ārstu, jo Jums ir risks piedzīvot asins recekļu vai kādu citu komplikāciju.
* Eliquis palīdz šķidrināt asinis. Taču tādēļ Jums var paaugstināties asiņošanas risks.
* Asiņošanas pazīmes ir zilumi vai zemādas asins izplūdumi, darvas krāsas izkārnījumi, asinis urīnā, deguna asiņošana, reibonis, nogurums, bālums vai vājums, pēkšņas stipras galvassāpes, asiņu atklepošana vai atvemšana.
* Ja asiņošana pati neapstājas, **meklējiet medicīnisku palīdzību nekavējoties**.
* Ja Jums nepieciešama operācija vai jebkāda invazīva procedūra, pasakiet ārstējošam ārstam, ka lietojat Eliquis.

{MMM GGGG}

**Informācija veselības aprūpes speciālistam**

* Eliquis (apixaban) ir iekšķīgi lietojams antikoagulants – tiešs, selektīvs Xa faktora inhibitors.
* Eliquis var paaugstināt asiņošanas risku. Spēcīgas asiņošanas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Eliquis lietošana.
* Eliquis terapijas laikā nav nepieciešams regulāri veikt iedarbības uzraudzību. Kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa faktora tests var būt noderīgs izņēmuma situācijās, piemēram, pie pārdozēšanas vai neatliekamas operācijas (protrombīna laika (PT), starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) un aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) testi nav piemēroti) – skatīt zāļu aprakstu.
* Ir pieejams līdzeklis apiksabāna anti-faktora Xa iedarbības atcelšanai.

|  |
| --- |
| **PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE**  **Eliquis (apixaban) [pediatriskā populācija]** |

**Eliquis (apixaban)**

**Pacienta brīdinājuma kartīte**

**Bērnam vai aprūpētājam jānēsā šī kartīte līdzi.**

**Parādiet šo kartīti savam farmaceitam, zobārstam un jebkuram citam veselības aprūpes speciālistam, kurš Jūs ārstē.**

**Man parakstīts antikoagulants Eliquis (apixaban), lai novērstu trombu veidošanos.**

**Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt ārstam**

Vārds, uzvārds:

Dzimšanas datums:

Indikācija:

Svars:

Deva: ...... mg divas reizes dienā

Ārsta vārds, uzvārds:

Ārsta tālruņa numurs:

**Informācija pacientam/aprūpētājam**

* Neaizmirstiet regulāri lietot Eliquis. Ja aizmirsies lietot rīta devu, dariet to, tiklīdz atceraties, un to var lietot kopā ar vakara devu. Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā. Nelietojiet divas devas nākamajā rītā, tā vietā nākamajā dienā turpiniet lietot zāles divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.
* Nepārtrauciet lietot Eliquis, nekonsultējoties ar ārstu, jo pacientam ir risks piedzīvot asins recekļu vai kādu citu komplikāciju.
* Eliquis palīdz šķidrināt asinis. Taču tādēļ Jums var paaugstināties asiņošanas risks.
* Asiņošanas pazīmes ir zilumi vai zemādas asins izplūdumi, darvas krāsas izkārnījumi, asinis urīnā, deguna asiņošana, reibonis, nogurums, bālums vai vājums, pēkšņas stipras galvassāpes, asiņu atklepošana vai atvemšana.
* Ja asiņošana pati neapstājas, **meklējiet medicīnisku palīdzību nekavējoties**.
* Ja pacientam nepieciešama operācija vai jebkāda invazīva procedūra, pasakiet ārstējošam ārstam, ka bērns lieto Eliquis.

{MMM GGGG}

**Informācija veselības aprūpes speciālistam**

* Eliquis (apixaban) ir iekšķīgi lietojams antikoagulants – tiešs, selektīvs Xa faktora inhibitors.
* Eliquis var paaugstināt asiņošanas risku. Spēcīgas asiņošanas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Eliquis lietošana.
* Eliquis terapijas laikā nav nepieciešams regulāri veikt iedarbības uzraudzību. Kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa faktora tests var būt noderīgs izņēmuma situācijās, piemēram, pie pārdozēšanas vai neatliekamas operācijas (protrombīna laika (PT), starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) un aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) testi nav piemēroti) – skatīt zāļu aprakstu.
* Pieaugušajiem ir pieejams līdzeklis apiksabāna anti-faktora Xa iedarbības atcelšanai, tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

# B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eliquis 2,5 mg apvalkotās tabletes**

apixaban

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

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eliquisun kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eliquislietošanas

3. Kā lietot Eliquis

4. Iespējamās blakusparādības

1. Kā uzglabāt Eliquis

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. **Kas ir Eliquis un kādam nolūkam to lieto**

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

Eliquis lieto pieaugušajiem:

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

Eliquis lieto bērniem un pusaudžiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem, lai ārstētu asins recekļus vēnās un plaušu asinsvados un novērstu to atkārtotu veidošanos.

Lai noteiktu ķermeņa masai atbilstošu devu, skatīt 3. punktu.

1. **Kas Jums jāzina pirms Eliquis lietošanas**

**Nelietojiet Eliquis šādos gadījumos:**

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eliquis lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:

**- palielināts asiņošanas risks**, piemēram:

* **asinsreces traucējumi**, arī traucējumi, kas izraisa samazinātu trombocītu aktivitāti;
* **ļoti augsts asinsspiediens**, kas netiek normalizēts ar zālēm;
* Jums ir vairāk nekā 75 gadi;
* Jūsu svars nepārsniedz 60 kg;

**-smaga nieru slimība vai ja saņemat dialīzes terapiju**;

**-aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk.**

- Šīs zāles pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietos uzmanīgi.

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

-ja Jums ir **sirds vārstuļu protēze**;

-ja ārsts ir atklājis, ka Jums ir nestabils asinsspiediens vai ja asiņu tromba izvadīšanai no plaušām ir plānota cita veida ārstēšana vai ķirurģiska operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Eliquis, nepieciešama šādos gadījumos:

-ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

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

**Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav ieteicamas bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg.

**Citas zāles un Eliquis**

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

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

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

* dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piemēram, ketokonazols u.c.);
* dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piemēram, ritonavīrs);
* citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piemēram, enoksaparīns u.c.);
* **pretiekaisuma** vai **pretsāpju zāles** (piemēram, acetilsalicilskābe vai naproksēns). Īpaši, ja esat vecāks par 75 gadiem un lietojiet acetilsalicilskābi, Jums var būt palielināts asiņošanas risks;
* **zāles augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai** (piemēram, diltiazems);
* **antidepresanti**, ko dēvē par **selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem** vai **serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem**.

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

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

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

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

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

Nav zināms, vai Eliquis izdalās cilvēka pienā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas bērna barošanas ar krūti laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Viņi ieteiks, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti, vai arī pārtraukt/neuzsākt šo zāļu lietošanu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Eliquis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju**

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

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

1. **Kā lietot Eliquis**

Vienmēr lietojiet šīs zālestieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

**Deva**

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

Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, apspriediet ar savu ārstu citus veidus, kā lietot Eliquis. Tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī, vai ābolu sulu, vai ābolu biezeni.

**Instrukcijas sasmalcināšanai**

* Sasmalciniet tabletes piestā ar stampiņu.
* Visu pulveri uzmanīgi pārvietojiet piemērotā traukā, tad sajauciet pulveri ar nelielu daudzumu, piemēram, 30 ml (2 ēdamkarotēm), ūdens vai kādu citu šķidrumu, kas minēts augstāk, lai izveidotos maisījums.
* Norijiet maisījumu.
* Izskalojiet piestu un stampiņu, ko izmantojāt tabletes sasmalcināšanai, un trauku ar nelielu daudzumu (piemēram, 30 ml) ūdens vai kādu no minētajiem šķidrumiem un norijiet iegūto maisījumu.

Ja nepieciešams, Jūsu ārsts var arī ievadīt Jums sasmalcinātu Eliquis tableti, kas sajaukta ar 60 ml ūdens vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī, caur nazogastrālo zondi.

**Lietojiet Eliquis kā ieteikts sekojošos nolūkos:**

Lai novērstu trombu veidošanos pēc gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas.

Ieteicamā deva ir viena Eliquis 2,5 mg tablete divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un otra vakarā.

Pirmā tablete jālieto 12 līdz 24 stundas pēc operācijas.

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

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

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

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

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

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

Ieteicamā deva ir pa vienai tabletei divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā. Jūsu ārsts nolems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēties.

Lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados

Pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **divas** Eliquis **5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā.

Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **viena** Eliquis **5 mg tablete** divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

Lai nepieļautu asiņu trombu atjaunošanos pēc pabeigtas 6 mēnešus ilgas ārstēšanas

Ieteicamā deva ir viena Eliquis **2,5 mg** tablete divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

Jūsu ārsts nolems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēties.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Zāles paredzētas, lai ārstētu asins recekļus vēnās un plaušu asinsvados un novērstu to atkārtotu veidošanos.

Vienmēr lietojiet vai dodiet šīs zālestieši tā, kā Jūsu vai bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet Jūsu vai bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Eliquis deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to aprēķinās ārsts.

Bērniem un pusaudžiem, kuru svars ir vismaz 35 kg, pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **četras** Eliquis **2,5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, četras no rīta un četras vakarā.

Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **divas** Eliquis **2,5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā.

Vecākiem vai aprūpētājiem: lūdzu, uzraugiet bērnu, lai pārliecinātos, ka ir lietota visa deva.

Ir svarīgi regulāri apmeklēt ārstu, jo, mainoties ķermeņa masai, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

**Jūsu ārsts var sekojoši mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem:**

* *pārejot no Eliquis uz antikoagulantiem*

Pārtrauciet lietot Eliquis. Sāciet ārstēšanos ar antikoagulantiem (piemēram, ar heparīnu) laikā, kad Jums būtu jālieto nākamā tablete.

* *pārejot no antikoagulantiem uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Eliquis laikā, kad Jums būtu jāievada antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.

* *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piemēram, varfarīna) uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Eliquis.

* *pārejot no Eliquis uz ārstēšanos ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piemēram, varfarīnu)*

Ja ārsts saka, ka Jums jāsāk lietot K vitamīna antagonistu saturošas zāles, turpiniet lietot Eliquis vēl vismaz 2 dienas pēc K vitamīna antagonista pirmās devas lietošanas. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad pārtraukt lietot Eliquis.

**Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija**

Ja Jums ir neregulārs sirds ritms un tas ir jānormalizē, veicot kardioversijas procedūru, lietojiet šīs zāles tā, kā ārsts Jums to ir teicis, lai novērstu asins trombu veidošanos asinsvados smadzenēs un citur organismā.

**Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā noteikts**

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

Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā ieteikts, Jums var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija, asins pārliešanas vai citas terapijas, kas var atcelt anti-Xa faktora aktivitāti.

**Ja esat aizmirsis lietot Eliquis**

* Ja esat aizmirsis lietot rīta devu, dariet to, tiklīdz atceraties, un to var lietot kopā ar vakara devu.
* Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā. Nelietojiet divas devas nākamajā rītā, tā vietā nākamajā dienā turpiniet lietot zāles divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

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

**Ja Jūs pārtraucat lietot Eliquis**

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

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

**4. Iespējamās blakusparādības**

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

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

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* asiņošana, tajā skaitā:
* zilumu veidošanās un pietūkums;
* slikta dūša (nelabums).

**Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* asiņošana:
* pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietā;
* kuņģī, zarnās vai spilgti sarkanu asiņu piejaukums izkārnījumiem;
* asinis urīnā;
* no deguna;
* no maksts.
* zems asinsspiediens, kas var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* bilirubīna – sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās produkta- koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt ādas un acu baltumu dzelti;
* nieze.

**Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):**

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

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):**

* asiņošana:
* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās vai rīklē;
* mutē;
* vēdera dobumā vai telpā aiz vēderplēves;
* no hemoroīdiem;
* analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

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

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- asiņošana, tajā skaitā:

* asiņošana acīs;
* kuņģa vai zarnu asiņošana;
* no taisnās zarnas;
* asinis urīnā;
* asiņošana no deguna;
* smaganu asiņošana;
* zilumu veidošanās un pietūkums.
* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* zems asinsspiediens, kas var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* slikta dūša (nelabums);
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* gamma glutamiltransferāzes (GGT) koncentrācijas palielināšanās.

**Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- asiņošana:

* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* mutes dobumā vai asinis krēpās;
* vēdera dobumā vai no maksts;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* asiņošana pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietas;
* no hemoroīdiem;
* analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā;
* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu darbības novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* bilirubīna - sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās produkta - koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt ādas un acu baltumu dzelti;
* ādas izsitumi;
* nieze;
* matu izkrišana;
* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

**Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):**

- asiņošana:

- plaušās vai rīklē;

- telpā aiz vēderplēves;

- muskuļos.

**Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10000 cilvēkiem):**

- ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma).

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

- asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;

* nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

Ja Eliquis lietojat, lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados vai nepieļautu šādu trombu atjaunošanos, ir iespējamas tālāk aprakstītās blakusparādības.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* deguna asiņošana;
* smaganu asiņošana;
* asiņu klātbūtne urīnā;
* zilumu rašanās un tūska;
* asiņošana kuņģī, tievajās zarnās, no resnās zarnas;
* mutē;
* no maksts.
* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* slikta dūša (nelabums);
* ādas izsitumi;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* gamma glutamiltransferāzes (GGT) vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) koncentrācijas palielināšanās.

**Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

* zems asinsspiediens, kas var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* asiņošana:
* acīs;
* mutē vai asiņu atklepošana;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā;
* asiņošana pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietas;
* no hemoroīdiem;
* muskuļos.
* nieze;
* matu izkrišana;
* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no minētajiem simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* bilirubīna – sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās produkta - koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt ādas un acu baltumu dzelti.

**Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):**

asiņošana:

* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās.

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):**

* asiņošana:
* vēdera dobumā vai telpā iz vēderplēves.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

**Nekavējoties izstāstiet bērna ārstam**, ja novērojat šādus simptomus:

* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Šīs blakusparādības ir bieži sastopamas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Kopumā ar Eliquis ārstētiem bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, un šīs blakusparādības galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas. Bērniem un pusaudžiem biežāk novērotās blakusparādības bija deguna asiņošana un patoloģiska asiņošana no maksts.

**Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* no maksts;
* deguna asiņošana.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* smaganu asiņošana;
* asiņu klātbūtne urīnā;
* zilumu rašanās un tūska;
* no zarnām vai taisnās zarnas;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietā.
* matu izkrišana;
* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* slikta dūša (nelabums);
* ādas izsitumi;
* nieze;
* zems asinsspiediens, kas bērnam var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

* asiņošana:
* vēdera dobumā vai telpā aiz vēderplēves;
* kuņģī;
* acīs;
* mutē;
* no hemoroīdiem;
* mutē un asins piejaukums atklepotajām krēpām;
* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās;
* muskuļos.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
  + gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās;
  + analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā.
* nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eliquis**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zālespēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eliquis satur**

* Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra tablete satur 2,5 mg apiksabāna (*apixaban*).
* Citas sastāvdaļas ir:
* Tabletes kodols: **laktoze** (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), mikrokristāliskā celuloze, nātrija kroskarmeloze (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts (E470b);
* Apvalks: **laktozes monohidrāts** (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

**Eliquis ārējais izskats un iepakojums**

Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas (6 mm diametrā), ar marķējumu “893” vienā pusē un “2½” otrā pusē.

* Tās tiek piegādātas kastītēs ievietotos blisteros; kastītē pa 10, 20, 60, 168 un 200 apvalkotajām tabletēm.
* Slimnīcām pieejami arī kastītēs ievietoti dozējamu vienību blisteri pa 60x1 un 100x1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Pacienta brīdinājuma kartīte – informācija par izmantošanu**

Eliquis iepakojumā kopā ar lietošanas instrukciju ir “Pacienta brīdinājuma kartīte” vai ārsts Jums var iedot līdzīgu kartīti.

“Pacienta brīdinājuma kartītē” ir noderīga informācija, kas palīdzēs brīdināt citus ārstus, ka lietojat Eliquis. **Kartīte vienmēr jānēsā līdzi.**

1. Paņemiet kartīti.
2. Atdaliet savā valodā rakstīto daļu (palīdzēs perforētās malas).
3. Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt savam ārstam:

* Vārds, uzvārds:
* Dzimšanas datums:
* Indikācija:
* Deva –*.*.......mg divas reizes dienā
* Ārsta vārds, uzvārds:
* Ārsta tālruņa numurs:

1. Salokiet kartīti un vienmēr nēsājiet to līdzi.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**Ražotājs**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Itālija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Vācija

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

Īrija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Īrija

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

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

[https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eliquis 5 mg apvalkotās tabletes**

apixaban

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

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eliquisun kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eliquislietošanas

3. Kā lietot Eliquis

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Eliquis

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam to lieto**

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

Eliquis lieto pieaugušajiem:

* lai novērstu asins recekļa veidošanos sirdī pacientiem ar neritmisku sirds darbību (priekškambaru mirgošanu) un vismaz vienu papildu riska faktoru. Asins trombs var atrauties un pārvietoties uz galvas smadzenēm, izraisot insultu, vai uz citiem orgāniem, kavējot asiņu normālu pieplūdi skartajam orgānam (to sauc arī par sistēmisku emboliju). Insults var būt bīstams dzīvībai, tādēļ nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība;
* lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās (dziļo vēnu trombozi) un plaušu asinsvados (plaušu emboliju), kā arī lai nepieļautu asiņu trombu atkārtotu rašanos kāju un/vai plaušu asinsvados.

Eliquis lieto bērniem un pusaudžiem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem, lai ārstētu asins recekļus vēnās un plaušu asinsvados un novērstu to atkārtotu veidošanos.

Lai noteiktu ķermeņa masai atbilstošu devu, skatīt 3. punktu.

**2. Kas Jums jāzina pirms Eliquis lietošanas**

**Nelietojiet Eliquis šādos gadījumos:**

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eliquis lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:

**-palielināts asiņošanas risks**, piemēram:

* **asinsreces traucējumi**, arī traucējumi, kas izraisa samazinātu trombocītu aktivitāti**;**
* **ļoti augsts asinsspiediens**, kas netiek normalizēts ar zālēm;
* Jums ir vairāk nekā 75 gadi;
* Jūsu svars nepārsniedz 60 kg;

**-smaga nieru slimība vai ja saņemat dialīzes terapiju**;

**-aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk**;

- Šīs zāles pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietos uzmanīgi**.**

-ja Jums ir **sirds vārstuļu protēze**;

-ja ārsts ir atklājis, ka Jums ir nestabils asinsspiediens vai ja asiņu tromba izvadīšanai no plaušām ir plānota cita veida ārstēšana vai ķirurģiska operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Eliquis, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

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

**Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav ieteicams bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg.

**Citas zāles un Eliquis**

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

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

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

* dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piemēram, ketokonazols u.c.);
* dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piemēram, ritonavīrs);
* citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piemēram, enoksaparīns u.c.);
* **pretiekaisuma** vai **pretsāpju zāles** (piemēram, acetilsalicilskābe vai naproksēns). Īpaši, ja esat vecāks par 75 gadiem un lietojiet acetilsalicilskābi, Jums var būt palielināts asiņošanas risks;
* **zāles augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai** (piemēram, diltiazems);
* **antidepresanti**, ko dēvē par **selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem** vai **serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem**.

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

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

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

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

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

Nav zināms, vai Eliquis izdalās cilvēka pienā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas bērna barošanas ar krūti laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Viņi ieteiks, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti, vai pārtraukt/neuzsākt šo zāļu lietošanu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Eliquis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju**

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

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

**3. Kā lietot Eliquis**

Vienmēr lietojiet šīs zālestieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

**Deva**

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

Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, apspriediet ar savu ārstu citus veidus, kā lietot Eliquis. Tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī, vai ābolu sulu, vai ābolu biezeni.

**Instrukcijas sasmalcināšanai**

* Sasmalciniet tabletes piestā ar stampiņu.
* Visu pulveri uzmanīgi pārvietojiet piemērotā traukā, tad sajauciet pulveri ar nelielu daudzumu, piemēram, 30 ml (2 ēdamkarotēm), ūdens vai kādu citu šķidrumu, kas minēts augstāk, lai izveidotos maisījums.
* Norijiet maisījumu.
* Izskalojiet piestu un stampiņu, ko izmantojāt tabletes sasmalcināšanai, un trauku ar nelielu daudzumu (piemēram, 30 ml) ūdens vai kādu no minētajiem šķidrumiem un norijiet iegūto maisījumu.

Ja nepieciešams, Jūsu ārsts var arī ievadīt Jums sasmalcinātu Eliquis tableti, kas sajaukta ar 60 ml ūdens vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī, caur nazogastrālo zondi.

**Lietojiet Eliquis kā ieteikts sekojošos nolūkos:**

Lai pacientiem, kuriem ir neregulāra sirdsdarbība un vismaz vēl viens riska faktors, nepieļautu asiņu trombu veidošanos sirdī.

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

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

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

Ieteicamā deva ir pa vienai tabletei divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

Jūsu ārsts nolems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēties.

Lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados

Pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **divas** Eliquis **5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā.

Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **viena** Eliquis **5 mg tablete** divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

Lai nepieļautu asiņu trombu atjaunošanos pēc pabeigtas 6 mēnešus ilgas ārstēšanas

Ieteicamā deva ir viena Eliquis **2,5 mg** tablete divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

Jūsu ārsts nolems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēties.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Zāles paredzētas, lai ārstētu asins recekļus vēnās un plaušu asinsvados un novērstu to atkārtotu veidošanos.

Vienmēr lietojiet vai dodiet šīs zālestieši tā, kā Jūsu vai bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet Jūsu vai bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Eliquis deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to aprēķinās ārsts.

Bērniem un pusaudžiem, kuru svars ir vismaz 35 kg, pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **divas** Eliquis **5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā.

Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **viena** Eliquis **5 mg tablete** divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

Vecākiem vai aprūpētājiem: lūdzu, uzraugiet bērnu, lai pārliecinātos, ka ir lietota visa deva.

Ir svarīgi regulāri apmeklēt ārstu, jo, mainoties ķermeņa masai, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

**Jūsu ārsts var sekojoši mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem:**

* *pārejot no Eliquis uz antikoagulantiem*

Pārtrauciet lietot Eliquis. Sāciet ārstēšanos ar antikoagulantiem (piemēram, ar heparīnu) laikā, kad Jums būtu jālieto nākamā tablete.

* *pārejot no antikoagulantiem uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Eliquis laikā, kad Jums būtu jāievada antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet lietot kā parasti.

* *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piemēram, varfarīna) uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Eliquis.

* *pārejot no Eliquis uz ārstēšanos ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piemēram, varfarīnu)*

Ja ārsts saka, ka Jums jāsāk lietot K vitamīna antagonistu saturošas zāles, turpiniet lietot Eliquis vēl vismaz 2 dienas pēc K vitamīna antagonista pirmās devas lietošanas. Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad pārtraukt lietot Eliquis.

**Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija**

Ja Jums ir neregulārs sirds ritms un tas ir jānormalizē, veicot kardioversijas procedūru, lietojiet šīs zāles tā, kā ārsts Jums to ir teicis, lai novērstu asins trombu veidošanos asinsvados smadzenēs un citur organismā.

**Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā noteikts**

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

Ja esat lietojis Eliquis vairāk nekā ieteikts, Jums var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija, asins pārliešanas vai citas terapijas, kas var atcelt anti - Xa faktora aktivitāti.

**Ja esat aizmirsis lietot Eliquis**

* Ja esat aizmirsis lietot rīta devu, dariet to, tiklīdz atceraties, un to var lietot kopā ar vakara devu.
* Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā. Nelietojiet divas devas nākamajā rītā, tā vietā nākamajā dienā turpiniet lietot zāles divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

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

**Ja Jūs pārtraucat lietot Eliquis**

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

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

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zālesvar izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visbiežākā iespējamā šo zāļu blakusparādība ir asiņošana, kas var būt potenciāli dzīvībai bīstama, tādēļ nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība.

Ja Eliquis tiek lietots, lai pacientiem, kuriem ir neregulāra sirdsdarbība un vismaz vēl viens riska faktors, nepieļautu asiņu trombu veidošanos sirdī, ir iespējamas tālāk aprakstītās blakusparādības.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- asiņošana, tajā skaitā:

* asiņošana acīs;
* kuņģa vai zarnu asiņošana;
* no taisnās zarnas;
* asinis urīnā;
* asiņošana no deguna;
* smaganu asiņošana;
* zilumu veidošanās un pietūkums;

**-** anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;

**-** zems asinsspiediens, kas var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;

**-** slikta dūša (nelabums);

**-** asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:

* gamma glutamiltransferāzes (GGT) koncentrācijas palielināšanās.

**Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- asiņošana:

* asinsizplūdums galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* asiņošana mutes dobumā vai asinis krēpās;
* asiņošana vēdera dobumā vai no maksts;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* asiņošana pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietas;
* no hemoroīdiem;
* analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā;

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);

- asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:

* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* bilirubīna – sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās produkta- koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt ādas un acu baltumu dzelti;

- ādas izsitumi;

- nieze;

- matu izkrišana;

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

**Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):**

- asiņošana:

* plaušās vai rīklē;
* telpā aiz vēderplēves;
* muskuļos.

**Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10000 cilvēkiem):**

- ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma).

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

Ja Eliquis lietojat, lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados vai nepieļautu šādu trombu atjaunošanos, ir iespējamas tālāk aprakstītās blakusparādības.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- asiņošana, tajā skaitā:

* deguna asiņošana;
* smaganu asiņošana;
* asiņu klātbūtne urīnā;
* zilumu rašanās un tūska;
* asiņošana kuņģī, kā arī tievajās zarnās vai no resnās zarnas;
* mutē;
* no maksts;

- anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);

- slikta dūša (nelabums);

- ādas izsitumi;

- asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:

* gamma glutamiltransferāzes (GGT) vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) koncentrācijas palielināšanās.

**Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- zems asinsspiediens, kas var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;

- asiņošana:

* asiņošana acīs;
* mutes asiņošana vai asiņu atklepošana;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā;
* asiņošana pēc jebkādas operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietas;
* no hemoroīdiem;
* muskuļos.

- nieze;

- matu izkrišana;

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no minētajiem simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**;

- asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:

* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* bilirubīna – sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās produkta- koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt ādas un acu baltumu dzelti.

**Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):**

asiņošana:

* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās.

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):**

* asiņošana:
* vēdera dobumā vai telpā aiz vēderplēves.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;

- nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

**Nekavējoties izstāstiet bērna ārstam**, ja novērojat šādus simptomus:

* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Šīs blakusparādības ir bieži sastopamas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Kopumā ar Eliquis ārstētiem bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, un šīs blakusparādības galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas. Bērniem un pusaudžiem biežāk novērotās blakusparādības bija deguna asiņošana un patoloģiska asiņošana no maksts.

**Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* no maksts;
* deguna asiņošana.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* smaganu asiņošana;
* asiņu klātbūtne urīnā;
* zilumu rašanās un tūska;
* no zarnām vai taisnās zarnas;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietā.
* matu izkrišana;
* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* slikta dūša (nelabums);
* ādas izsitumi;
* nieze;
* zems asinsspiediens, kas bērnam var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

* asiņošana:
* vēdera dobumā vai telpā aiz vēderplēves;
* kuņģī;
* acīs;
* mutē;
* no hemoroīdiem;
* mutē un asins piejaukums atklepotajām krēpām;
* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās;
* muskuļos.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
  + gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās;
  + analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā.
* nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eliquis**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zālespēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eliquis satur**

* Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra tablete satur 5 mg apiksabāna (*apixaban*).
* Citas sastāvdaļas ir:
* Tabletes kodols: **laktoze** (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), mikrokristāliskā celuloze, nātrija kroskarmeloze (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts (E470b);
* Apvalks: **laktozes monohidrāts** (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

**Eliquis ārējais izskats un iepakojums**

Apvalkotās tabletes ir rozā, ovālas (10 mm x 5 mm), ar marķējumu “894” vienā pusē un “5” otrā pusē.

* Tās tiek piegādātas kastītēs ievietotos blisteros; kastītē pa 14, 20, 28, 56, 60, 168 un 200 apvalkotajām tabletēm.
* Slimnīcām pieejami arī kastītēs ievietoti dozējamu vienību blisteri pa 100x1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Pacienta brīdinājuma kartīte – informācija par izmantošanu**

Eliquis iepakojumā kopā ar lietošanas instrukciju ir “Pacienta brīdinājuma kartīte” vai ārsts Jums var iedot līdzīgu kartīti.

“Pacienta brīdinājuma kartītē” ir noderīga informācija, kas palīdzēs brīdināt citus ārstus, ka lietojat Eliquis. **Kartīte vienmēr jānēsā līdzi.**

1. Paņemiet kartīti.
2. Atdaliet savā valodā rakstīto daļu (palīdzēs perforētās malas).
3. Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt savam ārstam:

* Vārds, uzvārds:
* Dzimšanas datums:
* Indikācija:
* Deva –........mg divas reizes dienā
* Ārsta vārds, uzvārds:
* Ārsta tālruņa numurs:

1. Salokiet kartīti un vienmēr nēsājiet to līdzi.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**Ražotājs**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Itālija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Vācija

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

Īrija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Īrija

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

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

[https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eliquis 0,15 mg granulas atveramajās kapsulās**

apixaban

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju. Šī lietošanas instrukcija ir rakstīta pacientiem (“Jums”) un vecākiem vai aprūpētājiem, kuri bērnam dos šīs zāles.**

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eliquisun kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eliquislietošanas

3. Kā lietot Eliquis

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Eliquis

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam to lieto**

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

Eliquis lieto bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem, lai ārstētu asins recekļus vēnās un plaušu asinsvados un novērstu to atkārtotu veidošanos.

Lai noteiktu ķermeņa masai atbilstošu devu, skatīt 3. punktu.

**2. Kas Jums jāzina pirms Eliquis lietošanas**

**Nelietojiet Eliquis šādos gadījumos:**

* ja **Jūsu bērnam ir alerģija** pret apiksabānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* ja **Jūsu bērnam ir** **smaga asiņošana**;
* ja Jūsu bērnam ir kāda **orgāna slimība**, kura palielina nopietnas asiņošanas risku (piemēram, **aktīva vai nesen pārslimota** kuņģa vai zarnu **čūla**, **nesena asiņošana galvas smadzenēs**);
* ja Jūsu bērnam ir **aknu slimība**, kas palielina asiņošanas risku (hepātiska koagulopātija);
* ja Jūsu bērns **lieto zāles, lai novērstu asins recēšanu** (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu vai heparīnu), izņemot gadījumu, kad Jums tiek mainīta ārstēšana ar antikoagulantu, Jums vēnā vai artērijā ievietots katetrs un caur to bērnam tiek ievadīts heparīns, lai tas saglabātos brīvs, vai arī ja Jūsu asinsvadā ir ievietota caurulīte (katetra ablācija), lai novērstu neregulāru sirdsdarbību (aritmiju).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eliquis lietošanas konsultējieties ar bērna ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūsu bērnam ir kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:

* **palielināts asiņošanas risks**, piemēram:
  + **asinsreces traucējumi**, arī traucējumi, kas izraisa samazinātu trombocītu aktivitāti**;**
  + **ļoti augsts asinsspiediens**, kas netiek normalizēts ar zālēm;
* **smaga nieru slimība vai ja bērns saņem dialīzes terapiju**;
* **aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk**;
* Šīs zāles pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietos uzmanīgi**.**
* **ja Jūsu bērnam ir ievadīta caurulīte (katetrs) vai veikta injekcija** mugurkaulā (anestēzijai vai sāpju mazināšanai), bērna ārsts liks Jums lietot šīs zāles 5 stundas pēc katetra izņemšanas vai vēlāk;
* ja Jūsu bērnam ir **sirds vārstuļu** protēze;
* ja ārsts ir atklājis, ka Jums ir nestabils asinsspiediens vai ja asiņu tromba izvadīšanai no plaušām ir plānota cita veida ārstēšana vai ķirurģiska operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Eliquis, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jūs zināt, ka Jūsu bērnam ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to bērna ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Ja bērnam ir nepieciešama operācija vai procedūra, kas var izraisīt asiņošanu, bērna ārsts var lūgt uz īsu brīdi pārtraukt šo zāļu lietošanu. Ja Jums nav skaidrs, vai kāda procedūra var izraisīt asiņošanu, jautājiet savam ārstam.

**Bērni un pusaudži**

Eliquis granulas atveramajā kapsulā ir paredzētas lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir robežās no 4 kg līdz 5 kg, lai ārstētu asins recekļus vēnās un novērstu to atkārtotu veidošanos. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem citu indikāciju gadījumā.

**Citas zāles un Eliquis**

Pastāstiet bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Eliquis iedarbību un dažas zāles šo iedarbību var pavājināt. Jūsu bērna ārsts izlems, vai bērns drīkst lietot Eliquis, ja viņš lieto šīs zāles, un cik rūpīgi bērns jāuzrauga.

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

* dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piemēram, ketokonazols u.c.);
* dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piemēram, ritonavīrs);
* citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piemēram, enoksaparīns u.c.);
* **pretiekaisuma** vai **pretsāpju zāles** (piemēram, acetilsalicilskābe vai naproksēns);
* **zāles augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai** (piemēram, diltiazems);
* **antidepresanti**, ko dēvē par **selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem** vai **serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem**.

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

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

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja pusaudze ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti, ja domājat, ka pusaudzei varētu būt grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar pusaudzes ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nav zināma Eliquis ietekme uz grūtniecību un nedzimušu bērnu. Pusaudze nedrīkst lietot šīs zāles, ja viņa ir grūtniece. **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja šo zāļu lietošanas laikā viņai iestājas grūtniecība.

Pusaudzēm, kurām ir menstruācijas, Eliquis lietošanas laikā iespējama spēcīgāka menstruālā asiņošana. Ja rodas jautājumi, sazinieties ar bērna ārstu.

Nav zināms, vai Eliquis izdalās cilvēka pienā. Ja pusaudze baro bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar pusaudzes ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Viņi ieteiks, vai pusaudzei pārtraukt barot bērnu ar krūti, vai pārtraukt/neuzsākt Eliquis lietošanu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Eliquis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**Eliquis satur saharozi**

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

**3. Kā lietot Eliquis**

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

**Deva**

Centieties lietot zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Ja bērnam ir rīšanas grūtības, šķidro maisījumu iespējams ievadīt caur gastrostomijas vai nazogastrālo zondi. Konsultējieties ar ārstu par citiem Eliquis ievadīšanas veidiem.

Tā kā Eliquis deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa masas, ir svarīgi regulāri apmeklēt ārstu, jo, mainoties ķermeņa masai, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Tas ļaus nodrošināt, ka bērns saņem pareizu Eliquis devu. Ja nepieciešams, ārsts var pielāgot bērna devu. Tālāk ir norādīta tabula, kuru izmantos ārsts. Nepielāgojiet devu patstāvīgi.

**1. tabula. Ieteicamās Eliquis devas bērniem**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. diena | | 8. diena un turpmāk | |
| Ķermeņa masa (kg) | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva |
| 4 līdz < 5 | 0,6 mg divas reizes dienā | 1,2 mg | 0,3 mg divas reizes dienā | 0,6 mg |
| 5 līdz < 6 | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg | 0,5 mg divas reizes dienā | 1 mg |
| 6 līdz < 9 | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg |
| 9 līdz < 12 | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg | 1,5 mg divas reizes dienā | 3 mg |
| 12 līdz < 18 | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg |
| 18 līdz < 25 | 6 mg divas reizes dienā | 12 mg | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg |
| 25 līdz < 35 | 8 mg divas reizes dienā | 16 mg | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg |
| ≥ 35 | 10 mg divas reizes dienā | 20 mg | 5 mg divas reizes dienā | 10 mg |

Lūdzu, uzraugiet bērnu, lai pārliecinātos, ka ir lietota visa deva. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi jāturpina ārstēšana.

**Ja bērns izspļauj devu vai viņam sākusies vemšana:**

* 30 minūšu laikā pēc devas lietošanas, tad lietojiet devu atkārtoti;
* vairāk nekā 30 minūšu laikā pēc devas lietošanas, tad nelietojiet devu atkārtoti. Lietojiet nākamo Eliquis devu nākamajā plānotajā laikā. Sazinieties ar ārstu, ja pēc Eliquis lietošanas bērns atkārtoti izspļauj devu vai viņam sākas vemšana.

**Bērna ārsts var sekojoši mainīt ārstēšanos ar antikoagulantiem:**

* *pārejot no antikoagulantiem uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Eliquis laikā, kad bērnam būtu jālieto antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.

* *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piemēram, varfarīna) uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Bērna ārstam jāveic asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Eliquis.

**Ja esat iedevis bērnam Eliquis vairāk nekā noteikts**

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

Ja esat bērnam iedevis Eliquis vairāk nekā ieteikts, viņam var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija, asins pārliešanas vai citas terapijas, kas var atcelt anti-Xa faktora aktivitāti.

**Ja esat aizmirsis iedot bērnam Eliquis**

* Ja esat aizmirsis lietot iedot bērnam rīta devu, dariet to, tiklīdz atceraties, un to var lietot kopā ar vakara devu.
* Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā. Nelietojiet divas devas nākamajā rītā, tā vietā nākamajā dienā turpiniet lietot zāles divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

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

**Ja bērns pārtrauc lietot Eliquis**

Nepārtrauciet šo zāļu došanu bērnam, vispirms nekonsultējoties ar bērna ārstu, jo var pastāvēt lielāks asins trombu veidošanās risks, ja pārāk ātri pārtraucat ārstēšanu.

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

**4. Iespējamās blakusparādības**

* **Nekavējoties izstāstiet bērna ārstam**, ja novērojat šādus simptomus:
* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Šīs blakusparādības ir bieži sastopamas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Tāpat kā visas zāles, šīs zālesvar izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tālāk uzskaitītas zināmās ar apiksabāna lietošanu saistītās blakusparādības, ārstējot asins recekļus vēnās vai asinīs un novērstu to atkārtotu veidošanos. Kopumā ar Eliquis ārstētiem bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, un šīs blakusparādības galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas. Bērniem un pusaudžiem biežāk novērotās blakusparādības bija deguna asiņošana un patoloģiska asiņošana no maksts.

**Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* no maksts;
* deguna asiņošana.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* smaganu asiņošana;
* asiņu klātbūtne urīnā;
* zilumu rašanās un tūska;
* no zarnām vai taisnās zarnas;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietā.
* matu izkrišana;
* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* slikta dūša (nelabums);
* ādas izsitumi;
* nieze;
* zems asinsspiediens, kas bērnam var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

* asiņošana:
* vēdera dobumā vai telpā aiz vēderplēves;
* kuņģī;
* acīs;
* mutē;
* no hemoroīdiem;
* mutē un asins piejaukums atklepotajām krēpām;
* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās;
* muskuļos.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
  + gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās;
  + analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā;
  + nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eliquis**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zālespēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eliquis satur**

* Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra atveramā kapsula satur 0,15 mg apiksabāna.
* Citas sastāvdaļas ir:
* Granulas: hipromeloze (E464), cukura lodītes (sastāv no cukura sīrupa, kukurūzas cietes (E1450) un saharozes). Skatīt 2. punktu “Eliquis satur saharozi”;
* Kapsulas apvalks: želatīns (E441), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

**Eliquis ārējais izskats un iepakojums**

Baltas vai gandrīz baltas granulas, kas ievietotas atveramos iepakojumos (neatvērtu kapsulu nedrīkst norīt).

Kapsulai ir caurspīdīgs korpuss un dzeltens, necaurspīdīgs vāciņš.

Eliquis ir pieejams pudelītēs, kuras ir ievietotas kastītē. Katrā pudelītē ir 28 atveramās kapsulas.

**Pacienta brīdinājuma kartīte – informācija par izmantošanu**

Eliquis iepakojumā kopā ar lietošanas instrukciju ir “Pacienta brīdinājuma kartīte” vai bērna ārsts Jums var iedot līdzīgu kartīti.

“Pacienta brīdinājuma kartītē” ir informācija, kas palīdzēs brīdināt citus ārstus, ka bērns lieto Eliquis. **Kartīte vienmēr jānēsā līdzi.**

1. Paņemiet kartīti.
2. Atdaliet savā valodā rakstīto daļu (palīdzēs perforētās malas).
3. Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt savam ārstam:

* Vārds, uzvārds:
* Dzimšanas datums:
* Indikācija:
* Deva: ……..mg divas reizes dienā
* Ārsta vārds, uzvārds:
* Ārsta tālruņa numurs:

1. Salokiet kartīti un vienmēr nēsājiet to līdzi.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**Ražotājs**

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

Īrija

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

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

**LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI – ELIQUIS 0,15 MG GRANULAS ATVERAMAJĀS KAPSULĀS**

|  |
| --- |
| **Svarīga informācija:**   * **Lai iegūtu papildinformāciju par Eliquis, skatiet zāļu lietošanas instrukciju vai konsultējieties ar ārstu.** * Granulas atveramajās kapsulās, kuras pagatavojamas, sajaucot Eliquis saturu ar zīdaiņiem paredzētu maisījumu vai ūdeni, var izmantot bērniem, kuri nevar norīt apvalkotās granulas vai tabletes. * **Pacientiem ar šķidruma lietošanas ierobežojumiem zīdaiņiem paredzētā maisījuma vai ūdens tilpumu var samazināt līdz 2,5 ml.** |

**Devas pagatavošana, izmantojot granulas atveramajās kapsulās**



**PIRMS DEVAS PAGATAVOŠANAS UN LIETOŠANAS IZLASIET TĀLĀK SNIEGTOS NORĀDĪJUMUS.**

Lai pagatavotu un lietotu šīs zāles, Jums būs nepieciešama zāļu glāzīte, šļirce perorālai dozēšanai un neliela karote (zāļu sajaukšanai). Ja nepieciešams, šīs preces var iegādāties aptiekā.

**Atveramajās kapsulās esošo granulu pagatavošana, sajaucot ar ŠĶIDRUMU**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ❏ **1. DARBĪBA. Sagatavojiet piederumus**   * **Nomazgājiet un nosusiniet** rokas * **Notīriet un sagatavojiet līdzenu darba virsmu.** * **Novietojiet** uz virsmas tālāk norādīto: * atveramās kapsulas (zāļu receptē pārbaudiet, cik atveramo kapsulu jāizmanto vienai devai); * šļirci perorālai dozēšanai (lai iedotu zāles bērnam); * zāļu glāzīti (lai sajauktu zāles); * nelielu karoti; * **šķidrumu, ar kuru paredzēts sajaukt zāles** (izmantojiet **zīdaiņiem paredzēto maisījumu vai ūdeni**). | Attēls, kurā ir virtuves piederumi  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir skečs, zīmējums, dizains, ilustrācija  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir mērglāze, galda piederumi, krūze, teksts  Apraksts ģenerēts automātiski  Šķidrums, ar kuru paredzēts sajaukt zāles: izmantojiet zīdaiņiem paredzēto maisījumu vai ūdeni  Šļirce perorālai dozēšanai  Karote  Atveramā kapsula  Zāļu glāzīte | |
| ❏ **2. DARBĪBA. Ielejiet šķidrumu zāļu glāzītē**   * **Ielejiet** zāļu glāzītē **aptuveni 5 ml (tējkaroti)** šķidruma.   ***Brīdinājums: lai nodrošinātu visas devas saņemšanu, zāles NEDRĪKST PAGATAVOT bērnu pudelītē.*** | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, melnbalts, galda piederumi  Apraksts ģenerēts automātiski | |
| ❏ **3. DARBĪBA. Viegli uzsitiet pa atveramo kapsulu**   * **Turiet** atveramo kapsulu ar krāsaino galu uz augšu. * **Viegli uzsitiet** pa caurspīdīgo galu, lai tajā sabirtu zāles. | Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, līniju zīmēšana  Apraksts ģenerēts automātiski | |
| ❏ **4. DARBĪBA. Atveriet atveramo kapsulu – ieberiet zāles glāzītē**   * **Turiet** atveramo kapsulu virs zāļu glāzītes. * **Grieziet** abas atveramās kapsulas daļas un lēnām atdaliet tās. * **Ieberiet** atveramās kapsulas saturu šķidrumā. * **Pārbaudiet** atveramās kapsulas daļas, vai tās ir tukšas. | Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, krāsojamā grāmata  Apraksts ģenerēts automātiski | |
| ❏ **5. DARBĪBA. Sajauciet zāles**   * **Turiet** vienā rokā zāļu glāzīti. * **Samaisiet** zāles ar šķidrumu, izmantojot nelielu karoti. * **Turpiniet maisīt**, līdz zāles ir izšķīdušas. Zālēm ātri jāizšķīst, un iegūtais maisījums būs duļķainas. | Attēls, kurā ir skečs, balts, melnbalts, origami  Apraksts ģenerēts automātiski | |
| ❏ **6. DARBĪBA. Iedodiet zāles pacientam**  ***Šī darbība sastāv no 2 soļiem, lai nodrošinātu, ka VISS zāļu maisījums tiek iedots pacientam. Izpildiet 1. un 2. soli.***  **1. solis.** Ievelciet VISU šķidro maisījumu perorālajai dozēšanai paredzētajā šļircē un iedodiet pacientam visas šļircē esošās zāles. | | |
|  | | |
| **NOSPIEDIET virzuli** | **Ievelciet VISU šķidro maisījumu, lai zāļu glāzītē nepaliktu zāļu maisījuma pārpalikums** | **Dodiet zāļu maisījumu LĒNĀM, izspiežot visu šļirces saturu** |
| Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, multfilma, vienkrāsas  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, cirvis  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **2. solis.** Atkārtojiet šīs darbības, lai nodrošinātu zāļu maisījuma pārpalikuma iedošanu pacientam. | | |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Ielejiet zāļu glāzītē VĒL aptuveni 5 ml (tējkaroti) šķidruma.** | **UZMANĪGI samaisiet šķidrumu, izmantojot nelielu karoti.** | **NOSPIEDIET virzuli** | **Ievelciet VISU šķidro maisījumu, lai zāļu glāzītē nepaliktu zāļu maisījuma pārpalikums** | **Dodiet zāļu maisījumu LĒNĀM, izspiežot visu šļirces saturu** | | Attēls, kurā ir skečs, vēstule, zīmējums, balts  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, vēstule, balts, origami  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, balts, melns, vienkrāsas  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, cirvis  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski | | | |
| ❏ **7. DARBĪBA. Mazgāšana**   * **Izmetiet** tukšo atveramo kapsulu. * Izmazgājiet šļirces ārpusi un iekšpusi ar ūdeni. * Nomazgājiet zāļu glāzīti un nelielo karoti. | Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski | |
| Zāles jālieto nekavējoties vai ne vēlāk kā 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. | | |

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eliquis 0,5 mg apvalkotā granula paciņā**

**Eliquis 1,5 mg mg apvalkotās granulas paciņā**

**Eliquis 2 mg apvalkotās granulas paciņā**

apixaban

**Pirms zāļu došanas pacientam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju. Šī lietošanas instrukcija ir rakstīta pacientiem (“Jums”) un vecākiem vai aprūpētājiem, kuri bērnam dos šīs zāles.**

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eliquisun kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eliquislietošanas

3. Kā lietot Eliquis

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Eliquis

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Eliquis un kādam nolūkam to lieto**

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

Eliquis lieto bērniem vecumā no 28 dienām līdz mazāk par 18 gadiem, lai ārstētu asins recekļus vēnās un plaušu asinsvados un novērstu to atkārtotu veidošanos.

Lai noteiktu ķermeņa masai atbilstošu devu, skatīt 3. punktu.

**2. Kas Jums jāzina pirms Eliquis lietošanas**

**Nelietojiet Eliquis šādos gadījumos:**

* ja **Jūsu bērnam ir alerģija** pret apiksabānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* ja **Jūsu bērnam ir** **smaga asiņošana**;
* ja Jūsu bērnam ir kāda **orgāna slimība**, kura palielina nopietnas asiņošanas risku (piemēram, **aktīva vai nesen pārslimota** kuņģa vai zarnu **čūla**, **nesena asiņošana galvas smadzenēs**);
* ja Jūsu bērnam ir **aknu slimība**, kas palielina asiņošanas risku (hepātiska koagulopātija);
* ja Jūsu bērns **lieto zāles, lai novērstu asins recēšanu** (piemēram, varfarīnu, rivaroksabānu, dabigatrānu vai heparīnu), izņemot gadījumu, kad Jums tiek mainīta ārstēšana ar antikoagulantu, Jums vēnā vai artērijā ievietots katetrs un caur to bērnam tiek ievadīts heparīns, lai tas saglabātos brīvs, vai arī ja Jūsu asinsvadā ir ievietota caurulīte (katetra ablācija), lai novērstu neregulāru sirdsdarbību (aritmiju).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eliquis lietošanas konsultējieties ar bērna ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūsu bērnam ir kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:

* **palielināts asiņošanas risks**, piemēram:
  + **asinsreces traucējumi**, arī traucējumi, kas izraisa samazinātu trombocītu aktivitāti**;**
  + **ļoti augsts asinsspiediens**, kas netiek normalizēts ar zālēm;
* **smaga nieru slimība vai ja bērns saņem dialīzes terapiju**;
* **aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk**;
* Šīs zāles pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietos uzmanīgi**.**
* **ja Jūsu bērnam ir ievadīta caurulīte (katetrs) vai veikta injekcija** mugurkaulā (anestēzijai vai sāpju mazināšanai), bērna ārsts liks Jums lietot šīs zāles 5 stundas pēc katetra izņemšanas vai vēlāk;
* ja Jūsu bērnam ir **sirds vārstuļu** protēze;
* ja ārsts ir atklājis, ka Jums ir nestabils asinsspiediens vai ja asiņu tromba izvadīšanai no plaušām ir plānota cita veida ārstēšana vai ķirurģiska operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Eliquis, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jūs zināt, ka Jūsu bērnam ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to bērna ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Ja bērnam ir nepieciešama operācija vai procedūra, kas var izraisīt asiņošanu, bērna ārsts var lūgt uz īsu brīdi pārtraukt šo zāļu lietošanu. Ja Jums nav skaidrs, vai kāda procedūra var izraisīt asiņošanu, jautājiet savam ārstam.

**Bērni un pusaudži**

Eliquis apvalkotās granulas paciņās ir paredzētas lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir robežās no 5 kg līdz 35 kg, lai ārstētu asins recekļus vēnās un novērstu to atkārtotu veidošanos. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem citu indikāciju gadījumā.

**Citas zāles un Eliquis**

Pastāstiet bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Eliquis iedarbību un dažas zāles šo iedarbību var pavājināt. Jūsu bērna ārsts izlems, vai bērns drīkst lietot Eliquis, ja viņš lieto šīs zāles, un cik rūpīgi bērns jāuzrauga.

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

* dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piemēram, ketokonazols u.c.);
* dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piemēram, ritonavīrs);
* citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piemēram, enoksaparīns u.c.);
* **pretiekaisuma** vai **pretsāpju zāles** (piemēram, acetilsalicilskābe vai naproksēns);
* **zāles augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai** (piemēram, diltiazems);
* **antidepresanti**, ko dēvē par **selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem** vai **serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem**.

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

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

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja pusaudze ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti, ja domājat, ka pusaudzei varētu būt grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar pusaudzes ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nav zināma Eliquis ietekme uz grūtniecību un nedzimušu bērnu. Pusaudze nedrīkst lietot šīs zāles, ja viņa ir grūtniece. **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja šo zāļu lietošanas laikā viņai iestājas grūtniecība.

Pusaudzēm, kurām ir menstruācijas, Eliquis lietošanas laikā iespējama spēcīgāka menstruālā asiņošana. Ja rodas jautājumi, sazinieties ar bērna ārstu.

Nav zināms, vai Eliquis izdalās cilvēka pienā. Ja pusaudze baro bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar pusaudzes ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Viņi ieteiks, vai pusaudzei pārtraukt barot bērnu ar krūti, vai pārtraukt/neuzsākt Eliquis lietošanu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Eliquis neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**Eliquis satur laktozi (cukura veids) un nātriju**

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

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

**3. Kā lietot Eliquis**

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

**Deva**

Centieties lietot zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Ja bērnam ir rīšanas grūtības, šķidro maisījumu iespējams ievadīt caur gastrostomijas vai nazogastrālo zondi. Konsultējieties ar ārstu par citiem Eliquis ievadīšanas veidiem.

Tā kā Eliquis deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa masas, ir svarīgi regulāri apmeklēt ārstu, jo, mainoties ķermeņa masai, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Tas ļaus nodrošināt, ka bērns saņem pareizu Eliquis devu. Ja nepieciešams, ārsts var pielāgot bērna devu. Tālāk ir norādīta tabula, kuru izmantos ārsts. Nepielāgojiet devu patstāvīgi.

**1. tabula. Ieteicamās Eliquis devas bērniem**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. diena | | 8. diena un turpmāk | |
| Ķermeņa masa (kg) | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva | Dozēšanas režīms | Maksimālā dienas deva |
| 4 līdz < 5 | 0,6 mg divas reizes dienā | 1,2 mg | 0,3 mg divas reizes dienā | 0,6 mg |
| 5 līdz < 6 | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg | 0,5 mg divas reizes dienā | 1 mg |
| 6 līdz < 9 | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg | 1 mg divas reizes dienā | 2 mg |
| 9 līdz < 12 | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg | 1,5 mg divas reizes dienā | 3 mg |
| 12 līdz < 18 | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg | 2 mg divas reizes dienā | 4 mg |
| 18 līdz < 25 | 6 mg divas reizes dienā | 12 mg | 3 mg divas reizes dienā | 6 mg |
| 25 līdz < 35 | 8 mg divas reizes dienā | 16 mg | 4 mg divas reizes dienā | 8 mg |
| ≥ 35 | 10 mg divas reizes dienā | 20 mg | 5 mg divas reizes dienā | 10 mg |

Lūdzu, uzraugiet bērnu, lai pārliecinātos, ka ir lietota visa deva. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi jāturpina ārstēšana.

**Ja bērns izspļauj devu vai viņam sākusies vemšana:**

* 30 minūšu laikā pēc devas lietošanas, tad lietojiet devu atkārtoti;
* vairāk nekā 30 minūšu laikā pēc devas lietošanas, tad nelietojiet devu atkārtoti. Lietojiet nākamo Eliquis devu nākamajā plānotajā laikā. Sazinieties ar ārstu, ja pēc Eliquis lietošanas bērns atkārtoti izspļauj devu vai viņam sākas vemšana.

**Bērna ārsts var sekojoši mainīt ārstēšanos ar antikoagulantiem:**

* *pārejot no antikoagulantiem uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Eliquis laikā, kad bērnam būtu jālieto antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.

* *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piemēram, varfarīna) uz Eliquis*

Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Bērna ārstam jāveic asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Eliquis.

**Ja esat iedevis bērnam Eliquis vairāk nekā noteikts**

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

Ja esat bērnam iedevis Eliquis vairāk nekā ieteikts, viņam var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija, asins pārliešanas vai citas terapijas, kas var atcelt anti-Xa faktora aktivitāti.

**Ja esat aizmirsis iedot bērnam Eliquis**

* Ja esat aizmirsis lietot iedot bērnam rīta devu, dariet to, tiklīdz atceraties, un to var lietot kopā ar vakara devu.
* Aizmirsto vakara devu var lietot tikai tajā pašā vakarā. Nelietojiet divas devas nākamajā rītā, tā vietā nākamajā dienā turpiniet lietot zāles divas reizes dienā atbilstoši norādījumiem.

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

**Ja bērns pārtrauc lietot Eliquis**

Nepārtrauciet šo zāļu došanu bērnam, vispirms nekonsultējoties ar bērna ārstu, jo var pastāvēt lielāks asins trombu veidošanās risks, ja pārāk ātri pārtraucat ārstēšanu.

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

**4. Iespējamās blakusparādības**

* **Nekavējoties izstāstiet bērna ārstam**, ja novērojat šādus simptomus:
* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Šīs blakusparādības ir bieži sastopamas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Tāpat kā visas zāles, šīs zālesvar izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tālāk uzskaitītas zināmās ar apiksabāna lietošanu saistītās blakusparādības, ārstējot asins recekļus vēnās vai asinīs un novērstu to atkārtotu veidošanos. Kopumā ar Eliquis ārstētiem bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, un šīs blakusparādības galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas. Bērniem un pusaudžiem biežāk novērotās blakusparādības bija deguna asiņošana un patoloģiska asiņošana no maksts.

**Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* no maksts;
* deguna asiņošana.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

* asiņošana, tajā skaitā:
* smaganu asiņošana;
* asiņu klātbūtne urīnā;
* zilumu rašanās un tūska;
* no zarnām vai taisnās zarnas;
* spilgti sarkanas asinis izkārnījumos;
* pēc operācijas, tajā skaitā zilumu veidošanās un pietūkums, asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskās brūces/incīzijas (sekrēcija no brūces) vai injekcijas vietā.
* matu izkrišana;
* anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
* trombocītu skaita samazināšanās asinīs (kas var ietekmēt asins recēšanu);
* slikta dūša (nelabums);
* ādas izsitumi;
* nieze;
* zems asinsspiediens, kas bērnam var radīt ģīboņa sajūtu vai paātrinātu sirdsdarbību;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
* aknu funkcijas novirzes no normas;
* dažu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās;
* alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.

**Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

* asiņošana:
* vēdera dobumā vai telpā aiz vēderplēves;
* kuņģī;
* acīs;
* mutē;
* no hemoroīdiem;
* mutē un asins piejaukums atklepotajām krēpām;
* galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
* plaušās;
* muskuļos.
* ādas izsitumi, kas var veidot pūslīšus un izskatās kā mazi mērķi (centrā tumšs plankums, kuru ieskauj bālāka zona, ar tumšu gredzenu gar malu) (daudzformu eritēma);
* asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt ādas izsitumus vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumus;
* asins analīzēs var būt šādas izmaiņas:
  + gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās;
  + analīžu uzrādīta asiņu klātbūtne izkārnījumos vai urīnā;
  + nieru asiņošana, dažkārt ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eliquis**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zālespēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eliquis satur**

* Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra paciņa satur 0,5 mg, 1,5 mg vai 2 mg apiksabāna.
* Citas sastāvdaļas ir:
* Tabletes kodols: **laktoze** (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), mikrokristāliskā celuloze, nātrija kroskarmeloze (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts (E470b);
* Apvalks: **laktozes monohidrāts** (skatīt 2. punktu “Eliquis satur laktozi (cukura veidu) un nātriju”), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

**Eliquis ārējais izskats un iepakojums**

0,5 mg sārtas, apaļas apvalkotās granulas paciņās pa 0,5 mg, 1,5 mg un 2 mg.

* Alumīnija folijas paciņa satur vienu 0,5 mg apvalkoto granulu.
* Alumīnija folijas paciņa satur trīs 0,5 mg apvalkotās granulas.
* Alumīnija folijas paciņa satur četras 0,5 mg apvalkotās granulas.

Katra kartona kastīte satur 28 paciņas.

**Pacienta brīdinājuma kartīte – informācija par izmantošanu**

Eliquis iepakojumā kopā ar lietošanas instrukciju ir “Pacienta brīdinājuma kartīte” vai bērna ārsts Jums var iedot līdzīgu kartīti.

“Pacienta brīdinājuma kartītē” ir informācija, kas palīdzēs brīdināt citus ārstus, ka bērns lieto Eliquis. **Kartīte vienmēr jānēsā līdzi.**

1. Paņemiet kartīti.
2. Atdaliet savā valodā rakstīto daļu (palīdzēs perforētās malas).
3. Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt bērna ārstam:

* Vārds, uzvārds:
* Dzimšanas datums:
* Indikācija:
* Svars:
* Deva: ........mg divas reizes dienā
* Ārsta vārds, uzvārds:
* Ārsta tālruņa numurs:

1. Salokiet kartīti un vienmēr nēsājiet to līdzi.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Īrija

**Ražotājs**

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

Īrija

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

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

**LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI – ELIQUIS APVALKOTĀS GRANULAS PACIŅĀ**

|  |
| --- |
| **Svarīga informācija:**   * **Lai iegūtu papildinformāciju par Eliquis, skatīt zāļu lietošanas instrukciju vai konsultējieties ar ārstu.** * **Pacientiem ar šķidruma lietošanas ierobežojumiem zīdaiņiem paredzētā maisījuma vai ūdens tilpumu var samazināt līdz 2,5 ml.** |

**Devas pagatavošana, izmantojot paciņas**

Attēls, kurā ir teksts

Apraksts ģenerēts automātiski

PIRMS DEVAS PAGATAVOŠANAS UN LIETOŠANAS **IZLASIET TĀLĀK SNIEGTOS NORĀDĪJUMUS.**

Iespējami 2 veidi kā sajaukt un iedot pacientam šīs zāles:

* **IZMANTOJOT ŠĶIDRUMU** un šļirci perorālai dozēšanai; **vai**
* **IZMANTOJOT ĒDIENU** un nelielu bļodiņu ar karoti.

Lai pagatavotu un iedotu pacientam šīs zāles, Jums būs nepieciešama zāļu glāzīte un šļirce perorālai dozēšanai (sajaukšanai ar ŠĶIDRUMU) **vai** glāzīte un karote (sajaukšanai ar ĒDIENU). Ja nepieciešams, šīs preces var iegādāties aptiekā.

**Paciņu satura sajaukšanai ar ŠĶIDRUMU**

|  |  |
| --- | --- |
| ❏ **1.** DARBĪBA**. Sagatavojiet piederumus**   * **Nomazgājiet un nosusiniet** rokas * **Notīriet un sagatavojiet līdzenu darba virsmu.** * **Novietojiet** uz virsmas tālāk norādīto: * **paciņas** (zāļu receptē pārbaudiet, cik paciņu jāizmanto vienai devai); * šļirci perorālai dozēšanai (lai iedotu zāles bērnam); * zāļu glāzīti (lai sajauktu zāles); * nelielu karoti (lai sajauktu zāles); * nelielas šķēres (lai atvērtu paciņu); * **šķidrumu, ar kuru paredzēts sajaukt zāles** (izmantojiet **zīdaiņu maisījumu, ūdeni vai ābolu sulu**). | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, māksla, dizains  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir mērglāze, galda piederumi, krūze, teksts  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir virtuves piederumi  Apraksts ģenerēts automātiski  Nelielas šķēres  Zāļu glāzīte  Šļirce perorālai dozēšanai  Karote  Paciņa |
| ❏ **2. DARBĪBA. Ielejiet šķidrumu zāļu glāzītē**   * Ielejiet zāļu glāzītē **aptuveni 10 ml (2 tējkarotes)** šķidruma.   ***Brīdinājums: lai nodrošinātu visas devas saņemšanu, zāles NEDRĪKST PAGATAVOT bērnu pudelītē.*** | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, melnbalts, galda piederumi  Apraksts ģenerēts automātiski |
| ❏ **3. DARBĪBA. Viegli uzsitiet pa paciņu un atveriet to**   * **Viegli uzsitiet** pa paciņu, lai pārvietotu apvalkoto(-ās) granulu(-as) uz paciņas lejasdaļu. * **Grieziet** pa punktoto līniju uz paciņas, lai to atvērtu. | Attēls, kurā ir skečs, melns, zīmējums, balts  Apraksts ģenerēts automātiski |
| ❏ **4. DARBĪBA. Iztukšojiet paciņu**   * **Ieberiet** paciņā esošo(-ās) apvalkoto(-ās) granulu(-as) zāļu glāzītē. * **Pārvelciet** paciņai pāri ar pirkstu, lai izbērtu visas apvalkotās granulas. |  |
| ❏ **5. DARBĪBA. Sajauciet zāles**   * **Turiet** vienā rokā zāļu glāzīti un, izmantojot nelielu karoti, maisiet un saberziet zāles. * **Maisiet, līdz zāles pilnībā izšķīdušas**. Tas var aizņemt 5–7 minūtes.   Granulu izšķīdināšana ir būtiska, lai nodrošinātu pareizu devu. | Attēls, kurā ir pulkstenis, aplis, diagramma  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir skečs, balts, origami, melnbalts  Apraksts ģenerēts automātiski  5–7 minūtes |
| ❏ **6. DARBĪBA. Iedodiet zāles pacientam**  ***Šī darbība sastāv no 2 soļiem, lai nodrošinātu, ka VISS zāļu maisījums tiek iedots pacientam. Izpildiet 1. un 2. soli.***  **1. solis.** Ievelciet VISU šķidro maisījumu perorālajai dozēšanai paredzētajā šļircē un iedodiet pacientam visas šļircē esošās zāles. | |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **NOSPIEDIET virzuli** | **Ievelciet VISU šķidro maisījumu, lai zāļu glāzītē nepaliktu zāļu maisījuma pārpalikums** | **Dodiet zāļu maisījumu LĒNĀM, izspiežot visu šļirces saturu** | | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, multfilma, vienkrāsas  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, cirvis  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski | | |
| **2. solis.** Atkārtojiet šīs darbības, lai nodrošinātu zāļu maisījuma pārpalikuma iedošanu pacientam. | |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Ielejiet zāļu glāzītē VĒL aptuveni 5 ml (tējkaroti) šķidruma** | **UZMANĪGI samaisiet šķidrumu, izmantojot nelielu karoti** | **NOSPIEDIET virzuli** | **Ievelciet VISU šķidro maisījumu, lai zāļu glāzītē nepaliktu zāļu maisījuma pārpalikums** | **Dodiet zāļu maisījumu LĒNĀM, izspiežot visu šļirces saturu** | | Attēls, kurā ir skečs, vēstule, zīmējums, balts  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, vēstule, balts, origami  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, balts, melns, vienkrāsas  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, cirvis  Apraksts ģenerēts automātiski | Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski | | |
| ❏ **7. DARBĪBA. Mazgāšana**   * **Izmetiet** tukšo paciņu. * Izmazgājiet šļirces ārpusi un iekšpusi ar ūdeni. * Nomazgājiet zāļu glāzīti un nelielo karoti. | Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski |
| Zāles jālieto nekavējoties vai ne vēlāk kā 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. | |

**Paciņu satura sajaukšanai ar ĒDIENU**

|  |  |
| --- | --- |
| ❏ **1. DARBĪBA. Sagatavojiet piederumus**   * **Nomazgājiet un nosusiniet** rokas * **Notīriet un sagatavojiet līdzenu darba virsmu.** * **Novietojiet** uz virsmas tālāk norādīto: * **paciņas** (zāļu parakstīšanas norādījumos pārbaudiet, cik paciņu jāizmanto vienai devai); * nelielu bļodiņu (lai sajauktu zāles); * nelielu karoti (lai sajauktu zāles); * nelielas šķēres (lai atvērtu paciņu); * ābolu biezeni. | Attēls, kurā ir konteiners, krūze, spainis  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir skečs, zīmējums, māksla, dizains  Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir virtuves piederumi  Apraksts ģenerēts automātiski  Neliela bļodiņa  Nelielas šķēres  Ābolu biezenis  Karote  Paciņa |
| ❏ **2. DARBĪBA. Sagatavojiet visu nepieciešamo zāļu sajaukšanai**   * Pievienojiet bļodiņā **aptuveni (15 ml) 1 ēdamkaroti** ēdiena. | **Attēls, kurā ir skečs, galda piederumi, melnbalts, klusās dabas fotogrāfija  Apraksts ģenerēts automātiski** |
| ❏ **3. DARBĪBA. Viegli uzsitiet pa paciņu un atveriet to**   * **Viegli uzsitiet** pa paciņu, lai pārvietotu apvalkoto(-ās) granulu(-as) uz paciņas lejasdaļu. * **Grieziet** pa punktoto līniju uz paciņas, lai to atvērtu. | **Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, melns, balts  Apraksts ģenerēts automātiski** |
| ❏ **4. DARBĪBA. Iztukšojiet paciņu**   * **Ieberiet** paciņā esošo(-ās) apvalkoto(-ās) granulu(-as) bļodiņā. * **Pārvelciet** paciņai pāri ar pirkstu, lai izbērtu visas apvalkotās granulas. | **Attēls, kurā ir skečs, balts, origami, melnbalts  Apraksts ģenerēts automātiski** |
| ❏ **5. DARBĪBA. Sajauciet zāles**   * **Turiet** vienā rokā nelielo bļodiņu un, izmantojot nelielu karoti, iemaisiet apvalkoto(-ās) granulu(-as) ābolu biezenī.   Apvalkotajām granulām nav jāizšķīst ēdienā. | **Attēls, kurā ir skečs, melnbalts, dizains  Automātiski ģenerēts apraksts ar vidēju ticamībue** |
| ❏ **6. DARBĪBA. Iedodiet zāles pacientam**   * **Iedodiet** pacientam ēdiena un zāļu maisījumu, izmantojot nelielu karoti. * **Pārliecinieties, vai ir iedots VISS** ēdiena un zāļu maisījums un vai bļodiņā nav palicis maisījuma pārpalikums. | Attēls, kurā ir zīmējums, skečs, multfilma, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski |
| ❏ **7. DARBĪBA. Mazgāšana**   * **Izmetiet** tukšo paciņu. * Nomazgājiet glāzīti, nelielo bļodiņu un nelielo karoti. | **Attēls, kurā ir skečs, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski** |
| Zāles jālieto nekavējoties. | |

**IV pielikums**

**Zinātniskie secinājumi <un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums>**

**Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas *(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC)* novērtējuma ziņojumu par apiksabāna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

*Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija (anticoagulant-related nephropathy — ARN):* ņemot vērā pieejamos datus, tajā skaitā 6 nozīmīgus, ar biopsiju apstiprinātus ARN gadījumus, kas liecina par iespējamu saistību ar apiksabānu, farmakoloģiskās klases darbības ietvaros (ARN ir norādīta saistībā ar citiem tiešas darbības iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem *—* rivaroksabānu un edoksabānu) un patofizioloģisko izpausmju ticamību, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp apiksabāna lietošanu un ARN ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka ir nepieciešams veikt attiecīgos grozījumus apiksabānu saturošu zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

**Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par apiksabānu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu apiksabānu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.