

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 2,5 mg apvalkotā tablete satur 51,97 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dzeltenas, apaļas, aptuveni 6,00 mm diametrā, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu "IU1" vienā pusē un nemarkētu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Venozu trombemboliju (VTE) profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija.

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

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

Pediatriskā populācija

Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriskiem pacientiem no 28 dienu vecuma līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam.

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 pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM)

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

Devas samazināšana

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt) 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, nesēn 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 profilaksei, 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 ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse pediatriskiem pacientiem

Apiksabāna terapija pediatriskiem pacientiem no 28 dienu vecuma līdz 18 gadu vecumam jāsāk pēc vismaz 5 dienu ilgas sākotnējās parenterālās antikoagulācijas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Apiksabāna terapija pediatriskiem pacientiem ir saistīta ar ķermeņa masu. Ieteicamā apiksabāna deva pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg, ir parādīta 2. tabulā.

2. tabula. Devas ieteikums VTE ārstēšanai un atkārtotas VTE profilaksei pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg (pēc sākotnējās parenterālās antikoagulācijas)

	1.-7. diena		8.diena un nākamās	
Ķermeņa masa (kg)	Devas	Maksimālā dienas deva	Devas	Maksimālā dienas deva
≥ 35	10 mg divas reizes dienā	20 mg	5 mg divas reizes dienā	10 mg

Pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 35 kg, skatiet apiksabāna zāļu aprakstu par granulām kapsulās atverot un apiksabāna apvalkotās granulas paciņās zāļu aprakstu.

Pamatojoties uz VTE ārstēšanas vadlīnijām pediatriiskajā populācijā, kopējais terapijas ilgums jāpielāgo individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvuma un asiņošanas riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva pieaugušajiem un pediatriiskiem pacientiem

Izlaista rīta deva jālieto nekavējoties, kad tas ir pamanīts un to var lietot kopā ar vakara devu. Nokavētu vakara devu drīkst lietot tikai tajā pašā vakarā, pacients nedrīkst lietot divas devas no rīta. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva divas reizes dienā, kā ieteikts. .

Terapijas maiņa

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

Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz Apixaban Accord

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

Pāreja no Apixaban Accord uz KVA terapiju

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

Dati par pediatriiskiem pacientiem nav pieejami.

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

Pieauguši pacienti

Pieaugušiem pacientiem ar viegliem vai mēreni izteiktiem 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 $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), devas pielāgošana ir nepieciešama (skatīt iepriekš apakšpunktu Devas samazināšana). Ja nav spēkā citi devas samazināšanas kritēriji (vecums, ķermeņa masa), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušiem 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 un ierobežotiem datiem par pediatriskiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pediatriskiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Apiksabāns nav ieteicams pediatriskiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Apixaban Accord ir kontrindicēts pieaugušiem 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 alanīna aminotransferāzes (AlAT)/aspartāta aminotransferāzes (AsAT) $> 2 \times$ NAR vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5 \times$ NAR koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Apixaban Accord šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Jāpārbauda aknu funkcionālie testi pirms tiek sākota terapija ar Apixaban Accord.

Apiksabāns nav pētīts pediatriskiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Kermeņa 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).

Apiksabāna lietošana bērniem ir balstīta uz fiksētas devas shēmu atbilstoši ķermeņa masai (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 nevalvulāras ātriju fibrilācijas (NVPM) pieaugušie 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 jāpārlicinās, vai pacients ir lietojis apiksabānu, kā tika nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas saistībā ar antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

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

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

Pediatriskā populācija

Apixaban Accord drošums un efektivitāte, pediatriskiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz 18 gadiem nav noteikta citām indikācijām, izņemot venozās trombembolijas (VTE) ārstēšanu un recidivējošas VTE profilaksi. Dati par jaundzimušajiem un citām indikācijām nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Tādēļ Apixaban Accord nav ieteicams lietot jaundzimušajiem un pediatriskiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz 18 gadiem citām indikācijām, izņemot VTE ārstēšanu un recidivējošas VTE profilaksi.

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

Lietošanas veids pieaugušajiem un pediatriem pacientiem

Iekšķīgai lietošanai

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

Pacientiem, kas nevar norīt veselas tabletes, Apixaban Accord tabletes var sasmalcināt un izšķīdināt ūdenī vai 5% glikozes šķīduma ūdenī (G5Ū), vai ābolu sulā vai sajaukt ar ābolu biezeni, un nekavējoties lietot iekšķīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Cita alternatīva, Apixaban Accord tabletes var sasmalcināt un izšķīdināt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sasmalcinātas Apixaban Accord 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, nesena veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija, nesena pārciesta intrakraniāla hemorāģija, diagnosticēta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*UFH - unfractionated heparin*), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, 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 ātriņu fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

Tāpat kā citu antikoagulantu lietošanas gadījumā, pacienti, kas lieto 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 apiksabāna terapijas laikā nav nepieciešama pastāvīga iedarbības kontrole, 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 apiksabāna farmakodinamiskās iedarbības novēršanas līdzeklis (andeksanets alfa). Tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt svaigi saldētas plazmas pārliešanu, protrombīna kompleksa koncentrātu (PCC) vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4 faktoru PCC produktu lietošanu asiņošanas novēršanai pediatriem un pieaugušiem pacientiem, kuri saņēmuši apiksabānu.

Mijiedarbība ar citiem hemostāzi ietekmējošiem medikamentiem

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

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

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI) vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI), vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), tostarp 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.

Klīniskā pētījumā piesūgušiem pacientiem ar priekškambaru mirgošanu acetilsalicilskābes (ASS) līdztekus 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).

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

CV185325 pētījumā 12 pediatriem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā, netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem.

Trombolītiskie līdzekļi akūta išēmiska insulta terapijā

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

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

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

Apiksabāna lietošana pediatriem pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm nav pētīta; tāpēc apiksabāna lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

Operācijas un invazīvas procedūras

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 48 stundas pirms plānotas operācijas vai invazīvas procedūras, ja tā saistīta ar mērenu vai augstu asiņošanas risku. Tas attiecas 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 sakarā ar akūtu asiņošanu, plānotu operāciju vai invazīvu procedūru 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 jāatsāk 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 izvilksanas 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 neuroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot apiksabānu saistībā ar neuroaksiālu blokādi.

Nav pieejami dati par neiraksiālā katetra ievietošanas vai izņemšanas laiku pediatriem pacientiem, kuri lieto apiksabānu. Šādos gadījumos jāpārtrauc apiksabāna lietošana un jāapsver īslaicīgas darbības parenterāla antikoagulanta lietošana.

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), kam kreatinīna līmenis serumā ir $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), ir jāsaņem mazāka apiksabāna deva – pa 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pediatrie pacienti

Pediatrie pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti, tāpēc viņiem nevajadzētu lietot apiksabānu (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 acetilsalicilskābi (ASS) gados vecākiem pacientiem arī jālieto piesardzīgi potenciāli palielinātā asiņošanas riska dēļ.

Kermeņa masa

Pieaugušajiem ar mazu ķermeņa masu (< 60 kg), var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apikšabāns 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 apikšabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apikšabāna terapijas jāpārbauda aknu funkcionālie testi.

Apikšabāns nav pētīts pediatriem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

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

Klīniskie dati par pediatriem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem gan CYP 3A4, gan P-gp inhibitoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar CYP3A4 un P-gp induktoriem

Apikšabāna vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) var samazināt apikšabāna iedarbību par ~50%. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar priekšambaru mirgošanu apikšabānu, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, tika novērota samazināta efektivitāte un lielāks asiņošanas risks nekā lietojot apikšabānu vienu pašu.

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

- VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļgala locītavas endoprotezēšanas operācijas, insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM un DVT un PE recidīvu profilaksei apikšabāns jālieto piesardzīgi.
- apikšabāna lietošana DVT un PE ārstēšanai nav atļauta, jo var tikt ietekmēta efektivitāte.

Klīniskie dati par pediatriem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem gan CYP 3A4, gan 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, apikšabāna lietošanas efektivitāte un drošums klīniskajos pētījumos nav izvērtēti. Tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Laboratoriskie rādītāji

Izmaiņas asinsreces testos [piem., protrombīna laiks (PT), INR un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT)] notiek atbilstoši apikšabāna darbības mehānismam. Lietojot plānoto terapeitisko devu,

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

Informācija par palīgvielām

Apixaban Accord satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti 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 C_{max} .

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

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

CYP3A4 un P-gp induktori

Vienlaicīga apiksabāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora – lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksabāna AUC un C_{max} . Apiksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksabāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem, kuri vienlaikus 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 vienlaikus 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 vienlaikus 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 ātrīgu fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

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

Neskatoties uz šo 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 vai NSPIL (to skaitā acetilsalicilskābe), jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku. Tika ziņots par nozīmīgi palielinātu asiņošanas risku, kad klīniskā pētījumā pacientiem ar akūtu koronāro sindromu tika lietota trīskārša kombinācija – apiksabāns, ASS un klopidoģrels (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Apixaban Accord neiesaka lietot zāles, kas var izraisīt nopietnu asiņošanu, piemēram, trombolītiskos līdzekļus, GPIIb/IIIa receptoru antagonistus, tienopiridīnus (piem., klopidoģrelu), dipiridamolu, dekstrānu un sulfīnpirazonu.

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 (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 zāļu vienlaicīga lietošana ar apiksabānu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CV185325 pētījumā 12 pediatrikajiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar apiksabānu un ASS ≤ 165 mg dienā, netika ziņots par klīniski nozīmīgiem asiņošanas gadījumiem.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā pacientiem, netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) un tika novērota neliela inhibējoša ietekme uz CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Līdz koncentrācijai $20 \mu M$ 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.

Veselām personām veiktajos pētījumos, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīnu, naproksēnu vai atenolola farmakokinētiku.

Digoksīns

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā) – P-gp substrāta – lietošana neietekmēja digoksīna AUC un C_{max} . Tādējādi apiksabāns neinhibē P-gp substrātu transportu.

Naproksēns

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

Atenolols

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

Aktivētā ogle

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi pediatrijā nav veikti.

Iepriekš minētie mijiedarbības dati tika iegūti pieaugušajiem, un pediatrikajai populācijai jāņem vērā 4.4. apakšpunktā minētie 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.

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apixaban Accord neietekmē vai nedaudz 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 21 000 pacientu – vairāk nekā 5000 pacientu VTEp pētījumos, vairāk nekā 11 000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTET) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 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 nevēlamās blakusparādības novēroja 11% pacientiem, kuri divas reizes dienā lietoja 2,5 mg lielas apiksbāna devas. Pētījumos, kuru laikā apiksbāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu, ar asiņošanu saistīto apiksbāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija 10%.

NVPM pētījumos, kuru laikā apiksbāns tika salīdzināts ar varfarīnu vai acetilsalicilskābi, ar asiņošanu saistīto apiksbāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija attiecīgi 24,3% un 9,6%. Pētījumā, kura laikā apiksbāns tika salīdzināts ar varfarīnu, pēc apiksbāna lietošanas novērotas masīvas (saskaņā ar 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 apiksbāna lietošanas bija 0,18% gadā.

VTET pētījumos, kuru laikā apiksbāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu/varfarīnu vai placebo, ar asiņošanu saistīto apiksbāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija attiecīgi 15,6% un 13,3% (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas novērotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un šādam sastopamības biežuma iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $<1/1000$); ļoti reti ($<1/10000$); nav zināms(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pieaugušajiem VTEp, NVPM un VTET gadījumos un pediatriem pacientiem no 28 dienu vecuma līdz <18 gadu vecumam VTE ārstēšanai un atkārtotas VTE profilaksei.

3. tabulā norādītais nevēlamo blakusparādību biežums pediatriem pacientiem ir iegūts no pētījuma CV185325, kurā viņi saņēma apiksbānu VTE ārstēšanai un atkārtotas VTE profilaksei.

3. TABULA. Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, 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) pieaugušiem pacientiem	VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse bērniem no 28 dienu līdz 18 gadu vecumam
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>				
Anēmija	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži
Trombocitopēnija	Retāk	Retāk	Bieži	Bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>				
Hipersensitivitāte, alerģiska tūska un anafilakse	Reti	Retāk	Retāk	Bieži [†]
Nieze	Retāk	Retāk	Retāk*	Bieži
Angioedēma	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>				
Cerebrāla hemorāģija [†]	Nav zināms	Retāk	Reti	Nav zināms
<i>Acu bojājumi</i>				
Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas)	Reti	Bieži	Retāk	Nav zināms
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				
Hemorāģija, hematoma	Bieži	Bieži	Bieži	Bieži

Orgānu sistēmu klase	VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, 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) pieaugušiem pacientiem	VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse bērniem no 28 dienu līdz 18 gadu vecumam
Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija)	Retāk	Bieži	Retāk	Bieži
Intraabdomināla hemorāģija	Nav zināms	Retāk	Nav zināms	Nav zināms
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>				
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Asiņu sļaušana	Reti	Retāk	Retāk	Nav zināms
Elpceļu hemorāģija	Nav zināms	Reti	Reti	Nav zināms
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>				
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
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>				
Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs	Retāk	Retāk	Retāk	Bieži
Gamma glutamīltransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Bieži	Bieži	Nav zināms
Alanīnaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Retāk	Bieži	Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>				

Orgānu sistēmu klase	VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, 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) pieaugušiem pacientiem	VTE ārstēšana un atkārtotas VTE profilakse bērniem no 28 dienu līdz 18 gadu vecumam
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
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>				
Hemorāģija muskuļos	Reti	Reti	Retāk	Nav zināms
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				
Hematūrija	Retāk	Bieži	Bieži	Bieži
Ar antikoagulantu lietošanu saistīta neiropātija	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				
Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija	Retāk	Retāk	Bieži	Ļoti bieži [§]
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>				
Ievadīšanas vietas asiņošana	Nav zināms	Retāk	Retāk	Nav zināms
<i>Izmeklējumi</i>				
Pozitīvs tests uz slēptām asinīm	Nav zināms	Retāk	Retāk	Nav zināms
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>				
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 zināmi	Retāk	Retāk	Nav zināms

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

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

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

§ Ietver spēcīgu menstruālo asiņošanu, starpmenstruālo asiņošanu un maksts asiņošanu.

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).

Pediātriskā populācija

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

Kopumā apiksabāna drošuma profils pediātriskiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem bija līdzīgs kā pieaugušajiem un kopumā bija vienāds dažādās pediātriskās vecuma grupās.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pediātriskiem pacientiem bija deguna asiņošana un patoloģiska maksts asiņošana (blakusparādību profilu un biežumu atbilstoši indikācijām skatīt 3. tabulā).

Pediātriskajiem pacientiem biežāk nekā pieaugušajiem, kuri tika ārstēti ar apiksabānu, tika ziņots par deguna asiņošanu (ļoti bieži), patoloģisku maksts asiņošanu (ļoti bieži), paaugstinātu jutību un anafilaksi (bieži), niezi (bieži), hipotensiju (bieži), hematohēziju (bieži), paaugstinātu aspartātaaminotransferāzes līmeni (bieži), alopēciju (bieži) un asiņošanu pēc procedūras (bieži), bet tādā pašā biežuma kategorijā kā pediātriskajiem pacientiem standarta aprūpes (SOC) grupā; vienīgais izņēmums bija patoloģiska maksts asiņošana, par kuru SOC grupā tika ziņots kā par biežu. Visos gadījumos, izņemot vienu, pediātriskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma ķīmijterapiju pamatā esoša ļaundabīga audzēja ārstēšanai, tika ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos.

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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) 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, piem., ķirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušām veselām 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 novēroti klīniski būtiski nevēlamas blakusparādības.

Pieaugušiem veseliem cilvēkiem aktivētās ogles lietošana 2 un 6 stundas pēc 20 mg lielas apiksabāna devas samazināja vidējo apiksabāna AUC attiecīgi par 50% un 27%, bet neietekmēja C_{max} . Vidējais apiksabāna eliminācijas pusperiods samazinājās no 13,4 stundām, lietojot apiksabānu vienu pašu, līdz 5,3 un 4,9 stundām, 2 un 6 stundas pēc apiksabāna ieņemot aktivēto ogli. Tādējādi apiksabāna pārdozēšanas vai nejaušas ieņemšanas 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 ir pieejams faktora Xa inhibitoru (adexanet alfa) iedarbību atceļošs līdzeklis

pieaugušajiem (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 30 minūšu 4-faktoru PKK infūzijas sākšanas veseliem cilvēkiem. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4-faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu indivīdiem, kas ir saņēmuši apiksabānu. Šobrīd nav pieredzes par rekombinantā VIIa faktora lietošanu personām, kas saņem apiksabānu. Atkarībā no asiņošanas samazināšanās var apsvērt atkārtotu rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu un devas titrēšanu.

Specifisks apiksabāna farmakodinamisko efektu antagonizējošs līdzeklis (andeksanets alfa) pediatrikajā populācijā nav apstiprināts (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt arī svaigi saldētas plazmas pārliešanu vai PCC, vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu.

Atkarībā no eksperta pieejamības lokāli, masīvas asiņošanas gadījumā nepieciešama koagulācijas eksperta konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Apiksabāna farmakodinamiskā iedarbība atbilst tā darbības mehānismam (FXa inhibīcijai). Apiksabāna izraisītās FXa 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 kompleksos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati 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. Apiksabāna pediatriko pētījumu rezultāti liecina, ka lineārā sakarība starp apiksabāna koncentrāciju un AXA atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai pieaugušajiem. Tas apstiprina dokumentēto apiksabāna darbības mehānismu kā selektīvu FXa inhibitoru.

4. tabulā redzama sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte katrā indikācijā pieaugušajiem. 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 svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,7 reizes. Pacienti, kuri apiksbānu lietoja DVT un PE ārstēšanai vai recidivējoša DVT un PE profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 2,2 reizes.

4. tabula. Sagaidāmā apiksbāna iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāti

7. tabula. Sagatavotā aprēķinātā rezultāta uz starvārpa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāti				
	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix. anti-Xa faktora aktivitāte maks. (SV/ml)	Apix. 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: <u>NVPM</u>				
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 ARISTOTLE pētījumā.

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

Pediatriskā populācija

Apiksbāna pediatriskajos pētījumos tika izmantota STA[®] šķidrā anti-Xa apiksbāna metode. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka lineārā saistība starp apiksbāna koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti (AXA) sakrīt ar iepriekš dokumentēto saistību pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksbāna dokumentēto darbības mehānismu kā selektīvu FXa inhibitoru.

Pētījumā CV185155 svara kategorijās no 9 līdz ≥ 35 kg AXA_{min} un AXA_{max} ģeometriskā vidējā vērtība (%VK) bija no 27,1 (22,2) ng/ml līdz 71,9 (17,3) ng/ml, kas atbilst C_{minss} un C_{maxss} ģeometriskajai vidējai vērtībai (%VK) no 30,3 (22) ng/ml līdz 80,8 (16,8) ng/ml. Izmantojot pediatrisko dozēšanas shēmu, šajos AXA diapazonos sasniegtā iedarbība bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksbāna devu 2,5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185362 svara kategorijās no 6 līdz ≥ 35 kg AXA_{min} un AXA_{max} ģeometriskā vidējā vērtība (%VK) bija no 67,1 (30,2) ng/ml līdz 213 (41,7) ng/ml, kas atbilst ģeometriskajai vidējai vērtībai (%VK) C_{minss} un C_{maxss} no 71,3 (61,3) ng/ml līdz 230 (39,5) ng/ml. Izmantojot pediatrisko dozēšanas shēmu, šajos AXA diapazonos sasniegtā iedarbība bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksbāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pētījumā CV185325 svara grupās no 6 līdz ≥ 35 kg AXA_{min} un AXA_{max} ģeometriskais vidējais (%VK) bija robežās no 47,1 (57,2) ng/ml līdz 146 (40,2) ng/ml, kas atbilst C_{minss} un C_{maxss}

ģeometriskajam vidējam (%VK) no 50 (54,5) ng/ml līdz 144 (36,9) ng/ml. Izmantojot pediatriisko dozēšanas shēmu, šajos AXA diapazonos sasniegtā iedarbība bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksabāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Paredzamā līdzsvara stāvokļa iedarbība un anti-Xa aktivitāte pediatriiskajos pētījumos liecina, ka apiksabāna koncentrācijas un AXA līmeņa svārstības līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 3 reizes lielākas (min, max: 2,65–3,22) kopējā populācijā.

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 pieaugušo pacientu lokam, kam tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšana. Divos pivotālos, dubultmaskētos daudz NACIONĀLOS pētījumos kopumā tika randomizēti 8 464 pacienti, un tika salīdzināta iekšķīga 2,5 mg apiksabāna lietošana divas reizes dienā (4 236 pacienti) ar 40 mg enoksaparīna lietošanu vienu reizi dienā (4 228 pacienti). No visiem pacientiem 1 262 pacienti (618 apiksabāna grupā) bija 75 gadus veci vai vecāki, 1 004 pacienti (499 apiksabāna grupā) bija ar mazu ķermeņa masu (≤ 60 kg), 1 495 pacienti (743 apiksabāna grupā) ar $\text{KMI} \geq 33 \text{ kg/m}^2$ un 415 pacienti (203 apiksabāna grupā) ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

ADVANCE-3 pētījumā tika iekļauti 5 407 pacienti, kam tika veikta plānveida gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija un ADVANCE-2 pētījumā tika iekļauti 3 057 pacienti, kam tika veikta plānveida ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija. Personas saņēma vai nu 2,5 mg apiksabāna iekšķīgi divas reizes dienā (po bid), vai arī 40 mg enoksaparīna subkutāni vienu reizi dienā (sc 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 ADVANCE-3 pētījumā un 10-14 dienas ADVANCE-2 pētījumā.

Pamatojoties uz pacientu slimību vēsturi, ADVANCE-3 un ADVANCE-2 pacientu populācijā (8 464 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 – proksimālās 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	Apiksabāns	Enoksaparīns	p vērtība	Apiksabāns	Enoksaparīns	p vērtība
Deva	2,5 mg po	40 mg sc	a	2,5 mg po	40 mg sc	a
Ārstēšanas ilgums	divas reizes dienā	vienu reizi dienā		divas reizes dienā	vienu reizi dienā	
	35 ± 3 dienas	35 ± 3 dienas		12 ± 2 dienas	12 ± 2 dienas	
Kopējais VTE izraisītu/jebkādas etioloģijas nāves gadījumu skaits						
Notikumu/personu skaits	27/1949	74/1917	< 0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Notikumu attiecība	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Relatīvais risks 95% TI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Plaša VTE						
Notikumu/personu skaits	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Notikumu attiecība	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	

Relatīvais risks 95% TI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		
----------------------------	----------------------	--	--	----------------------	--	--

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma 2,5 mg apiksabāna, novēroja līdzīgu drošuma mērķa kritēriju – masīvas asiņošanas, masīvas un klīniski nozīmīga nemasīvas asiņošanas (KNNMA) saliktā kritērija un visa veida asiņošanas, sastopamības biežumu kā pacientiem, kas 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 po divas reizes dienā 35 ± 3 dienas	Enoksaparīns 40 mg sc vienu reizi dienā 35 ± 3 dienas	Apiksabāns 2,5 mg po divas reizes dienā 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg sc vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas
Visi ārstētie	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Ārstēšanas periods¹				
Masīva	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Letāla	0	0	0	0
Masīva + KNNMA	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 periods²				
Masīva	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Letāla	0	0	0	0
Masīva + KNNMA	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 23 799 pieauguši pacienti, no tiem 11 927 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).

ARISTOTLE pētījums

ARISTOTLE pētījumā pavisam randomizēts 18 201 pieaudzis pacients dubultmaskētai terapijai ar apiksabānu 5 mg divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā atsevišķai pacientu grupai [4,7%]; skatīt 4.2. apakšpunktu) vai varfarīnu (INR mērķlielums robežās 2,0-3,0); pacienti pētāmo aktīvo vielu saņēma vismaz 20 mēnešus. Vidējais vecums bija 69,1 gads, vidējais CHADS₂ skalas rādītājs bija 2,1, un 18,9% pacientu bija pārcietuši insultu vai TIL.

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

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

	Apiksabāns N=9120 n (%/gadi)	Varfarīns N=9081 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Insults vai sistēmiska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insults				
išēmisks vai 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, kas 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 pārkums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un visu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem (skatīt 8. tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksabāna pārkums pār varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

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

	Apiksabāns N = 9088 n (%/gadi)	Varfarīns N = 9052 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Asiņošana				
Masīva*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,6; 0,80)	< 0,0001
letāla	10 (0,06)	37 (0,24)		
intrakraniāla	52 (0,33)	122 (0,80)		
Masīva + KNNMA†	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 ARISTOTLE pētījuma 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 funkcijas, insulta vai TIL anamnēzē un diabēta, atbilda rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

AVERROES pētījums

AVERROES pētījumā randomizēti 5598, pēc pētnieka uzskata, KVA terapijai nepiemēroti pieauguši 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 nepiemērotībai KVA terapijai AVERROES pētījumā 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, AVERROES pētījums slēgts priekšlaikus, jo bija skaidri pierādīta insulta un sistēmiskas embolijas gadījumu skaita samazināšanās ar pieņemamu drošuma profilu.

No AVERROES pētījuma blakusparādību dēļ izstājās 1,5% 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 AVERROES pētījumā

	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 apikšabānu un ASS (skatīt 10. tabulā).

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

	Apikšabāns 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 + KNNMA†	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 pieauguši 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 apikšabāns 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 apikšabānu un VKA ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro drošuma mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 241 (10,5%) un 332 (14,7%) pacientu attiecīgi apikšabāna 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 apikšabānam 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 apikšabānu, 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 kompozītiem mērķa kritērijiem.

Salīdzinājumā starp apikšabānu un VKA kompozīto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, sasniedza 541 (23,5%) un 632 (27,4%) pacientu attiecīgi apikšabāna un VKA grupā. Kompozīto 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 apikšabāna un VKA grupā.

Salīdzinājumā starp ASS un placebo kompozīto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, sasniedza 604 (26,2%) un 569 (24,7%) pacientiem attiecīgi ASS un placebo grupā. Kompozīto 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 pieauguši pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši perorālu antikoagulantu terapiju vai to saņēma mazāk nekā pirms 48 stundām un kuriem bija iepļānota kardioversija NVPM ārstēšanai. Pacienti ar attiecību 1:1 tika randomizēti apiksbāna vai heparīna un/vai VKA saņemšanai, lai novērstu kardiovaskulārus notikumus. Pacientiem, kuriem kardioversiju bija nepieciešams veikt ātrāk, elektriska un/vai farmakoloģiska kardioversija tika veikta pēc vismaz 5 divas reizes dienā lietotām apiksbāna 5 mg devām (vai noteiktiem pacientiem – 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu)) vai vismaz 2 stundas pēc 10 mg piesātinošās devas (vai noteiktiem pacientiem – 5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu)). 342 apiksbāna grupas pacienti saņēma piesātinošo devu (331 pacients saņēma 10 mg devu, un 11 pacienti saņēma 5 mg devu).

Apiksbāna grupā (n = 753) nekonstatēja nevienu insulta 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. Apiksbāna 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 KNNMA notikumi apiksbāna 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 apiksbāna un heparīna un/vai VKA terapijas grupās attiecībā uz kardioversiju.

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

Klīniskā programma pieaugušajiem (pētījums *AMPLIFY* – apiksbāna salīdzināšanai ar enoksaparīnu/varfarīnu un *AMPLIFY-EXT* – apiksbāna salīdzināšanai ar placebo) bija izveidota tā, lai pierādītu apiksbāna efektivitāti un drošumu, ārstējot DVT un/vai PE (pētījumā *AMPLIFY*), kā arī lietojot ilgākai profilaktiskai DVT un/vai PE recidīvu terapijai pēc tam, kad pabeigta 6–12 mēnešus ilga DVT un/vai PE ārstēšana ar antikoagulantiem (pētījumā *AMPLIFY-EXT*). Abi pētījumi bija randomizēti, 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 pieauguši pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar apiksbānu (perorāli pa 10 mg apiksbāna divas reizes dienā 7 dienas un vēlāk pa 5 mg apiksbāna divas reizes dienā 6 mēnešus) vai enoksaparīnu pa 1 mg/kg divas reizes dienā subkutāni vismaz 5 dienu garumā (līdz sasniedz $INR \geq 2$) 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%. Apiksbāns samazināja simptomātisku VTE recidīvu gadījumu sastopamību un ar šādiem gadījumiem saistītu mirstību dažādos centrālā *TTR* diapazona līmeņos, un visaugstākajā *TTR* kvartilē attiecībā pret centru relatīvais risks salīdzinājumā ar enoksaparīnu/varfarīnu bija 0,79 (95% TI, 0,39–1,61).

Pētījuma laikā saskaņā ar vērtēšanas kritēriju (apstiprinātas recidivējošas simptomātiskas VTE – neletālas DVT vai neletālas PE, vai ar VTE saistītu nāves gadījumu sastopamības) analīzes apvienotajiem mērķa kritērijiem tika novērots, ka 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, tostarp tajās, kas bija definētas pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (KMI), nieru darbības, PE indeksa, DVT radīto trombu lokalizācijas un heparīna lietošanas anamnēzē, kopumā bija vienāda.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Šajā pētījumā primārajā, ar drošumu saistītajā mērķa kritērijā 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 + KNNMA	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Sīka 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 KNNMA formas 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 pieauguši 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)	Apix 2,5 mg pret placebo	Apix 5,0 mg pret 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, KMI un nieru darbības.

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība ārstēšanas periodā. Pētījuma laikā masīvas asiņošanas sastopamība pēc abu apiksabāna devu lietošanas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīga no tās, kas novērota pēc placebo lietošanas. Grupās, kurās divas reizes dienā tika lietotas 2,5 mg lielas apiksabāna devas vai placebo, netika novērota statistiski

nozīmīga masīvas asiņošanas + KNNMA formas asiņošanas, sīkas 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)
Sīka 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 (0,1%) ar 5 mg divas reizes dienā lietotām apiksabāna devām ārstētam pacientam, nevienam ar 2,5 mg divas reizes dienā lietotām apiksabāna devām ārstētam pacientam un 1 (0,1%) placebo saņemušam 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 (no 12 līdz < 18 gadi), 44 pacienti 2. vecuma grupā (no 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 (*unfractionated heparins* - 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.

Apikšabāna 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 apikšabānu, 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 apikšabāna 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 nenožīmīga asiņošana.

53 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījuma pagarinājuma fāzē un tika ārstēti ar apikšabānu, 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.

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

Apikšabāna drošuma datu bāze pediatrikajiem pacientiem balstās uz datiem no pētījuma CV185325 par VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi, tā ir papildināta ar datiem no pētījumiem PREVAPIXALL un SAXOPHONE par VTE primāro profilaksi, kā arī datiem no vienas devas pētījuma CV185118. Tajā iekļauti 970 pediatrikie pacienti, no kuriem 568 saņēma apikšabānu. Pediatrikajiem pacientiem primāra VTE profilakse neietilpst apstiprināto indikāciju sarakstā.

VTE profilakse pediatrikās populācijās pacientiem ar akūtu limfoblastisku leikozī vai limfoblastisku limfomu (ALL, LL)

Pētījumā PREVAPIX-ALL pavisam 512 pacienti vecumā ≥ 1 līdz < 18 gadiem 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 apikšabānu vai standarta aprūpei (bez sistēmiskas antikoagulantu terapijas). Apikšabāna 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). Apikšabāns bija pieejams 2,5 mg tabletes, 0,5 mg tabletes vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Zāļu iedarbības ilguma mediāna apikšabāna grupā bija 25 dienas.

15. tabula. Apikšabāna 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

Ķermeņa masas diapazons	Devu shēma
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 apiksbāna 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%) apiksbāna 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 apiksbāna grupā (14,5%) un 20 pacientiem (7,8%) standarta aprūpes grupā.

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

Randomizētā (attiecībā 2:1), atklātā, daudzcentru, salīdzinošā pētījumā SAXOPHONE tika iekļauti pacienti vecumā 28 dienām līdz < 18 gadiem ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību, kuras gadījumā nepieciešama antikoagulantu terapija. Pacienti saņēma apiksbānu vai standarta aprūpi trombozes profilaksei ar K vitamīna antagonistu vai mazmolekulāro heparīnu. Apiksbāna 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). Apiksbāns bija pieejams 5 mg tabletes, 0,5 mg tabletes vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Vidējais zāļu iedarbības ilgums apiksbāna grupā bija 331 diena.

16. tabula. Apiksbāna 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 apiksbāna 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 apiksbāna 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 apiksabānu vienā vai vairākās pediatrikās 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 (C_{max}) 3 līdz 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Lietojot devas līdz 10 mg kopā ar uzturu, netiek ietekmēta apiksabāna AUC vai C_{max} . Apiksabānu var lietot neatkarīgi no ēdienreizes.

Lietojot iekšķīgi līdz 10 mg apiksabāna, novēro lineāru farmakokinētiku, kad devas palielināšana izraisa proporcionālu iedarbības pieaugumu. Lietojot devas, 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.

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

Pēc sasmalcinātas un 60 ml G5Ū izšķīdinātas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos ar veselīgiem cilvēkiem, kuri 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.

Pediatrikās populācija

Apiksabāns ātri uzsūcas, pediatrikajiem pacientiem sasniedzot maksimālo koncentrāciju (C_{max}) aptuveni 2 stundas pēc vienas devas lietošanas.

Izkliede

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

Dati par apiksabāna saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām pediatrikajā populācijā nav pieejami

Biotransformācija un eliminācija

Apiksabāns tiek eliminēts, izmantojot vairākus ceļus. Pēc apiksabāna devas ievadīšanas pieaugušam cilvēkiem aptuveni 25% no devas izdalījās metabolītu veidā un tos pārsvarā konstatēja fecēs.

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 transportolbaltumvielu, P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

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 funkciju. 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 atsaucis diapazons (ml/min/1,73 m ²)	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 nerasniedzot, 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 atsaucis 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 pediatriiskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar apiksabānu, pediatriiskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksabāns nav ieteicams pediatriiskajiem 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 pediatriiskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Dzimums

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

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

Ķermeņa masa

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

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

Farmakokinētikā/farmakodinamikā 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 personām novērotajai saistībai.

Līdzīgi apiksabāna FK/FD novērtējuma rezultāti pediatriiskajiem 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 ($C_{\max}$ aptuveni 8, AUC aptuveni 30), iespējams, aktīva zāļu transporta pienā dēļ.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
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 ir pieejami ar 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri ir pieejami perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 un 168 x 1 apvalkotu tableti.

ABPE pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu/vītņotu aizdari, kas satur 60, 100, 168, 180, 200 un 1000 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 23. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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 103,95 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Sārtas, ovālas, aptuveni 9,8 mm garas un 5,2 mm platas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu "IU2" vienā pusē un nemarkētu otru pusi.

4. Klīniskā informācija

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana, kā arī recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (informāciju par hemodinamiski nestabiliem PE slimniekiem skatīt 4.4. 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 pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM)

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

Devas samazināšana

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTET) pieaugušajiem

Akūtas DVT, kā arī PE ārstēšanai ieteicamā apiksbāna 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 apiksbāna 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 apiksbānu (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 apiksbānu 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 apiksbānu pediatriskajiem pacientiem balstās uz devu, kas noteikta atbilstoši ķermeņa masas kategorijai. Ieteicamās apiksbāna 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 (pēc sākotnējās terapijas ar parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem)

Ķermeņa masa (kg)	1.–7. diena		8. diena un turpmāk	
	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 apiksbāna granulu atveramajās kapsulās un apiksbāna 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 Apixaban Accord (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 Apixaban Accord

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

Pāreja no Apixaban Accord uz KVA terapiju

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

Dati par pediatriiskajiem pacientiem nav pieejami.

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

Pieauguši pacienti

Pieaugušiem 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 $\geq 1,5$ 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).

Pieaugušiem 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 apiksbāns jālieto piesardzīgi,

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

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

Pediatriiskā populācija

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

Aknu darbības traucējumi

Apixaban Accord ir kontrindicēts pieaugušiem 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 alanīna aminotransferāzes (AlAT)/aspartāta aminotransferāzes (AsAT) $> 2 \times \text{NAR}$ vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5 \times \text{NAR}$ koncentrāciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ Apixaban Accord šai pacientu grupai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Jāpārbauda aknu funkcionālie testi pirms tiek sākota terapija ar Apixaban Accord.

Apiksabāns nav pētīts pediatriiskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Kermeņa masa

VTET – pieaugušajiem deva nav jāpielāgo (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 pediatriiskajiem 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 nevalvulāras ātriju fibrilācijas (NVPM) pieaugušiem pacientiem, 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 jāpārlicinās, vai pacients ir lietojis apiksabānu, kā tika nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas saistībā ar antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

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

Apiksabāna lietošanas pieredze ieteicamajā devā NVPM pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem

prettrombocītu līdzekļus un ir arī AKS pacienti un/vai kuriem tiek veikta PKI pēc hemostāzes sasniegšanas, ir ierobežota (skatīt 4.4., 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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

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

Pacientiem, kas nevar norīt veselas tabletes, Apixaban Accord tabletes var sasmalcināt un izšķīdināt ūdenī vai 5% glikozes šķīduma ūdenī (G5Ū), vai ābolu sulā vai sajaukt ar ābolu biezeni, un nekavējoties lietot iekšķīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Cita alternatīva, Apixaban Accord tabletes var sasmalcināt un izšķīdināt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sasmalcinātas Apixaban Accord 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 intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaicīga terapija ar jebkādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (*UFH - unfractionated heparin*), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u.c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīnu, rivaroksabānu, 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 ātriņu fibrilācijas novēršanai paredzētās katetra ablācijas laikā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

Tāpat kā citu antikoagulantu lietošanas gadījumā, pacienti, kas lieto 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 apikسابāna terapijas laikā kontrolēt iedarbību, tomēr kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa faktora tests var būt noderīgs īpašās situācijās, kad zināšanas par apikسابāna 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 apikسابāna farmakodinamisko iedarbību. Tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskajiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārlišanu, 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 apikسابānu

Mijiedarbība ar citiem hemostāzi ietekmējošiem medikamentiem

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

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

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI) vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI), vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), tostarp acetilsalicilskābi.

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

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

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

Klīniskajā pētījumā iekļāva pacientus ar priekškambaru mirgošanu, kuriem bija AKS un/vai kuriem veica PKI un plāvoja 6 mēnešus ilgu ārstēšanas periodu ar P2Y12 inhibitoru, ar ASS) vai bez tās, un perorālu antikoagulantu (apikسابānu vai VKA). Vienlaicīga ASS lietošana personām, kuras ārstēja ar apikسابānu, 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).

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

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

Trombolītiskie līdzekļi akūta išēmiska insulta terapijā

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

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

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

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

Operācijas un invazīvas procedūras

Apiksabāna lietošana jāpārtrauc vismaz 48 stundas pirms plānotas operācijas vai invazīvas procedūras, ja tā saistīta ar mērenu vai augstu asiņošanas risku. Tas attiecas 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 sakarā ar akūtu asiņošanu, plānotu operāciju vai invazīvu procedūru 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 neiroaksiālā 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 jāatsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālās procedūras ārstam potenciālais ieguvums jāsamēro ar risku pacientam, kurš saņem antikoagulantus vai saņem 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 apiksbānu saistībā ar neuroaksiālu blokādi.

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

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

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

Pacienti ar aktīvu vēzi

Pacientiem ar aktīvu vēzi var būt palielināts gan venozas trombembolijas, gan asiņošanas gadījumu risks. Apsverot apiksbāna 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

Pieauguši pacienti

Ierobežoti klīniski dati liecina, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) plazmā palielinās apiksbāna koncentrācija, kas var palielināt asiņošanas risku. DVT un PE ārstēšanai, kā arī DVT un PE recidīvu profilaksei (VTET) pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem apiksbāns 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), kam kreatinīna līmenis serumā ir $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromoli/l), ir jāsaņem mazāka apiksbāna 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 apiksbāns nav ieteicams (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti

Pediatriskie pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti, un tādēļ apiksbānu 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).

Apiksbāns kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) gados vecākiem pacientiem arī jālieto piesardzīgi potenciāli palielinātā asiņošanas riska dēļ.

Ķermeņa masa

Pieaugušajiem, maza ķermeņa masa (< 60 kg), var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apiksbāns 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 $> 2 \times \text{NAR}$ vai kopējo bilirubīnu $\geq 1,5 \times \text{NAR}$ tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc apiksabāns uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms apiksabāna terapijas jāpārbauda aknu funkcionālie testi.

Apiksabāns nav pētīts pediatriiskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

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

Apiksabāns nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piem., ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu un posakonazolu) un HIV proteāžu inhibitoriem (piem., ritonavīru). Šīs zāles var palielināt apiksabāna iedarbību 2 reizes (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai vairāk, ja ir papildu faktori, kas palielina apiksabāna iedarbību (piemēram, smagi nieru darbības traucējumi). Klīniskie dati par pediatriiskajiem 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 (piem., rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) var samazināt apiksabāna iedarbību par ~50%. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar priekšskambaru 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 vienlaikus tiek sistēmiski ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, attiecas šādi ieteikumi (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar NVPM, 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 pediatriiskajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, nav pieejami (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskie rādītāji

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

Informācija par palīgvielām

Apixaban Accord satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst 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 $C_{\max}$.

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

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas nav ne CYP3A4, ne P-gp spēcīgi inhibitori (piemēram, amiodarons, klaritromicīns, diltiazēms, flukonazols, naproksēns, hinidīns, verapamils,), apiksbāna koncentrāciju plazmā palielinās mazāk. Apiksbāna 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 apiksbāna AUC 1,4 reizes un C_{max} 1,3 reizes. Naproksēns (vienreizēja 500 mg deva), kas ir P-gp inhibitors, bet nav CYP3A4 inhibitors, 1,5 reizes un 1,6 reizes palielina attiecīgi apiksbāna vidējo AUC un C_{max} . Klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas ir P-gp inhibitors un spēcīgs CYP3A4 inhibitors, 1,6 reizes un 1,3 reizes palielina attiecīgi apiksbāna vidējo AUC un C_{max} .

CYP3A4 un P-gp induktori

Vienlaicīga apiksbāna un rifampicīna – spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora, lietošana par aptuveni 54% un 42% samazināja attiecīgi vidējo apiksbāna AUC un C_{max} . Apiksbāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt apiksbāna koncentrāciju plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr apiksbāns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri vienlaikus 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 vienlaikus tiek sistēmiski ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, DVT un PE ārstēšanai apiksbāns nav ieteicams, jo var tikt ietekmēta efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antikoagulantu, trombocītu agregācijas inhibitoru, SSRI/SNRI un NSPIL

Paaugstinātā asiņošanas riska dēļ jebkādu citu antikoagulantu vienlaikus 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 apiksbāna (vienreizēja 5 mg deva) kombinētas lietošanas novēroja aditīvu ietekmi uz anti-Xa faktora aktivitāti.

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

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

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

Neskatoties uz šo atradi, var būt indivīdi ar izteiktāku farmakodinamisko atbildes reakciju, ja vienlaicīgi ar apiksbānu tiek lietoti antiagreganti. Apiksbāns jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietoti SSRI/SNRI vai NSPIL (to skaitā acetilsalicilskābe), jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku. Tika ziņots par nozīmīgi palielinātu asiņošanas risku, kad klīniskā pētījumā pacientiem ar akūtu koronāro sindromu tika lietota trīskārša kombinācija – apiksbāns, ASS un klopidoģrels (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Apixaban Accord neiesaka lietot zāles, kas var izraisīt nopietnu asiņošanu, piemēram, trombolītiskos līdzekļus, GPIIb/IIIa receptoru antagonistus, tienopiridīnus (piem., klopidoģrelu), dipiridamolu, dekstrānu un sulfīnpirazonu.

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

Apiksabāna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumos ar apiksabānu pie koncentrācijām, kas bija būtiski augstākas nekā maksimālās koncentrācijas plazmā, pacientiem netika novērota inhibējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vai CYP3A4 (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.

Veselām personām veiktajos pētījumos, kā aprakstīts turpmāk, apiksabāns būtiski neietekmēja digoksīna, naproksēna vai atenolola farmakokinētiku.

Digoksīns

Vienlaicīga apiksabāna (20 mg vienu reizi dienā) un digoksīna (0,25 mg vienu reizi dienā), P-gp substrāta, lietošana neietekmēja digoksīna AUC un C_{max}. Tādējādi apiksabāns neinhībē P-gp substrātu transportu.

Naproksēns

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

Atenolols

Vienlaicīgi lietojot vienreizēju apiksabāna (10 mg) un atenolola (100 mg), bieži izmantota beta 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 apikسابāna 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 apikسابāna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

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

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušajiem apikسابāna lietošanas drošums ir vērtēts 7 III fāzes klīniskajos pētījumos, iesaistot vairāk nekā 21 000 pacientu – vairāk nekā 5000 pacientu VTEp pētījumos un vairāk nekā 11 000 pacientu NVPM pētījumos un vairāk nekā 4000 pacientu VTE ārstēšanas (VTEt) pētījumos. Šajos pētījumos vidējais kopējais zāļu lietošanas ilgums bija attiecīgi 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).

NVPM pētījumos, kuru laikā apikسابāns tika salīdzināts ar varfarīnu vai acetilsalicilskābi, ar asiņošanu saistīto apikسابāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija attiecīgi 24,3% un 9,6%. Pētījumā, kura laikā apikسابāns tika salīdzināts ar varfarīnu, pēc apikسابāna 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 apikسابāna lietošanas bija 0,18% gadā.

VTEt pētījumos, kuru laikā apikسابāns tika salīdzināts ar enoksaparīnu/varfarīnu vai placebo, ar asiņošanu saistīto apikسابāna izraisīto nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija attiecīgi 15,6 un 13,3% (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)	DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTET) pieaugušiem pacientiem	VTE ārstēšana un recidīvu profilaksi pediatriskajiem pacientiem vecumā dienām līdz mazāk 18 gadiem
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Anēmija	Bieži	Bieži	Bieži
Trombocitopēnija	Retāk	Bieži	Bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			
Hipersensitivitāte, alerģiska tūska un anafilakse	Retāk	Retāk	Bieži†
Nieze	Retāk	Retāk*	Bieži
Angioedēma	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Cerebrāla hemorāģija†	Retāk	Reti	Nav zināms
<i>Acu bojājumi</i>			
Hemorāģija acī (tajā skaitā konjunktīvas hemorāģijas)	Bieži	Retāk	Nav zināms
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			
Hemorāģija, hematoma	Bieži	Bieži	Bieži
Hipotensija (tajā skaitā procedurāla hipotensija)	Bieži	Retāk	Bieži
Intraabdomināla hemorāģija	Retāk	Nav zināms	Nav zināms
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>			
Deguna asiņošana	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Asiņu sīļaušana	Retāk	Retāk	Nav zināms
Elpceļu hemorāģija	Reti	Reti	Nav zināms
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>			
Slikta dūša	Bieži	Bieži	Bieži
Gastrointestināla hemorāģija	Bieži	Bieži	Nav zināms
Hemoroidāla hemorāģija	Retāk	Retāk	Nav zināms
Mutes hemorāģija	Retāk	Bieži	Nav zināms
Asinaini izkārnījumi	Retāk	Retāk	Bieži
Taisnās zarnas hemorāģija, smaganu asiņošana	Bieži	Bieži	Bieži
Retroperitoneāla hemorāģija	Reti	Nav zināmi	Nav zināms
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Aknu funkciju testu novirze no normas, aspartātaaminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas palielināšanās asinīs, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs	Retāk	Retāk	Bieži
Gamma glutamīltransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Bieži	Bieži	Nav zināms
Alanīnamīnotransferāzes koncentrācijas palielināšanās	Retāk	Bieži	Bieži

Orgānu sistēmu klase	Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM)	DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTET) pieaugušiem pacientiem	VTE ārstēšana un recidīvu profilaksi pediatriskajiem pacientiem vecumā dienām līdz mazāk 18 gadiem
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
Ādas izsitumi	Retāk	Bieži	Bieži
Alopēcija	Retāk	Retāk	Bieži
Daudzformu eritēma	Ļoti reti	Ļoti reti	Nav zināms
Ādas vaskulīts	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināms
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			
Hemorāģija muskuļos	Reti	Retāk	Nav zināms
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			
Hematūrija	Bieži	Bieži	Bieži
Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			
Patoloģiska vagināla hemorāģija, uroģenitāla hemorāģija	Retāk	Bieži	Ļoti bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>			
Ievadīšanas vietas asiņošana	Retāk	Retāk	Nav zināms
<i>Izmeklējumi</i>			
Pozitīvs tests uz slēptām asinīm	Retāk	Retāk	Nav zināms
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>			
Sasitums	Bieži	Bieži	Bieži
Asiņošana pēc procedūras (tajā skaitā hematoma veidošanās pēc procedūras, brūces asiņošana, hematoma asinsvada punkcijas vietā un asiņošana katetra ievadīšanas vietā), izdalījumi no brūces, asiņošana incīzijas vietā (tajā skaitā hematoma incīzijas vietā), asiņošana operācijas laikā	Retāk	Retāk	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, apiksbāna lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkuriem audiem vai orgāniem, kas var radīt posthemorāģisku anēmiju. Pazīmes, simptomi un smagums atšķirsies atkarībā no asiņošanas vietas un intensitātes vai apjoma (skatīt 4.4 un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Apiksbāna lietošanas drošums ir vērtēts 1 I fāzes un 3 II/III fāzes pētījumos, iesaistot 970 pacientus. No šiem pacientiem 568 saņēma vienu vai vairākas apiksbāna 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 apikسابāna drošuma profils pediatrikajiem pacientiem vecumā no 28 dienām līdz < 18 gadiem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem, un bija vienāds dažādās pediatrikajās vecuma grupās.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pediatrikajiem pacientiem bija deguna asiņošana un patoloģiska vagināla hemorāģija (nevēlamo blakusparādību profilu un biežumu atkarībā no indikācijas skatīt 3. tabulā). Pediatrikajiem 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 aspartātamīnotransferāzes līmenis (bieži), alopēcija (bieži) un asiņošana pēc procedūras (bieži) tika ziņots biežāk nekā pieaugušajiem, kas tika ārstēti ar apikسابānu, bet tās klasificētas tajā pašā biežuma kategorijā kā pediatrikajiem pacientiem standarta aprūpes grupā; vienīgais izņēmums bija vagināla hemorāģija, jo standarta aprūpes grupā par šo blakusparādību tika ziņots bieži. Visiem pediatrikajiem 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

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

Kontrolētos klīniskajos pētījumos veselām pieaugušām personām 3 līdz 7 dienas iekšķīgi lietojot apikسابānu devās līdz 50 mg dienā (25 mg divas reizes dienā (bid) 7 dienas vai 50 mg vienu reizi dienā (od) 3 dienas) netika novēroti klīniski būtiski nevēlamas blakusparādības.

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

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

Situācijās, kad dzīvību apdraudošas vai nekontrolētas asiņošanas dēļ ir nepieciešama antikoagulācijas atcelšana, pieaugušajiem ir pieejams faktora Xa inhibitoru (andeksanets alfa) iedarbību atceļošs līdzeklis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var apsvērt protrombīna kompleksa koncentrātu (PKK) vai arī rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. Apikسابāna farmakodinamiskās iedarbības pārtraukšana, par ko liecināja izmaiņas trombīna veidošanās testā, parādījās infūzijas beigās un sasniedza sākuma vērtību 4 stundās pēc 30 minūšu 4-faktoru PKK infūzijas sākšanas veseliem subjektiem. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4-faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu indivīdiem, kas ir saņēmuši apikسابānu. Šobrīd nav pieredzes par rekombinantā VIIa faktora lietošanu personām, kas saņem apikسابānu. 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, pediatrikajā populācijā nav apstiprināta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Var arī apsvērt svaigi sasaldētas plazmas pārliešanu, PKK vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu.

Atkarībā no eksperta pieejamības lokāli, masīvas asiņošanas gadījumā nepieciešama koagulācijas eksperta konsultācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski 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 (FXa inhibīcijai). Apiksabāna izraisītās FXa 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 kompleksos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Pieaugušajiem klīnisko pētījumu dati 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 pediatrikajiem 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 stabilā stāvokļa iedarbība un anti-Xa faktora aktivitāte katrai indikācijai pieaugušajiem. Pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri apiksabānu lietoja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,7 reizes. 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 apiksbāna līdzsvara stāvokļa iedarbība un anti-Xa faktora aktivitāte

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

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

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

Pediātriskā populācija

Apiksbāna pētījumos ar pediātriskajiem pacientiem tika izmantots STA® Liquid Anti-Xa apiksbāna analīzes komplekts. Šie pētījumi liecina, ka lineārā sakarība starp apiksbāna koncentrāciju un anti-Xa faktora aktivitāti (AXA) atbilst iepriekš dokumentētajai sakarībai, kas novērota pieaugušajiem. Tas apstiprina apiksbāna 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 C_{minss} un C_{maxss} 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 pediātriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksbāna 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 C_{minss} un C_{maxss} 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 pediātriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksbāna 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 C_{minss} un C_{maxss} ģeometriskajai vidējai vērtībai (%CV) 50 (54,5) ng/ml un 144 (36,9) ng/ml. Iedarbība, kas novērota šajos AXA diapazonos, izmantojot devu shēmu pediātriskajiem pacientiem, bija salīdzināma ar to, kas novērota pieaugušajiem, kuri saņēma apiksbāna devu 5 mg divas reizes dienā.

Pediātriskajos pētījumos sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāti norāda, ka kopējā populācijā apiksbāna 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 pieaugušajiem (ARISTOTLE: apiksbāns vs varfarīns, AVERROES: apiksbāns vs ASS) pavisam randomizēti 23 799 pacienti, no tiem 11 927 tika randomizēti apiksbāna saņemšanai. Programma tika veidota, lai pierādītu apiksbāna efektivitāti un drošumu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem papildu riska faktoriem, proti:

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

ARISTOTLE pētījums

ARISTOTLE pētījumā pavisam randomizēti 18 201 pieaudzis pacients dubultmaskētai terapijai ar apiksbānu 5 mg divas reizes dienā (vai 2,5 mg divas reizes dienā atsevišķai pacientu grupai [4,7%]; skatīt 4.2. apakšpunktu) vai varfarīnu (INR mērķlielums robežās 2,0-3,0); pacienti pētāmo aktīvo vielu saņēma vismaz 20 mēnešus. Vidējais vecums bija 69,1 gads, vidējais CHADS₂ skalas rādītājs bija 2,1, un 18,9% pacientu bija pārcietuši insultu vai TIL.

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

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

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

Apiksbāna ietekmē insulta un sistēmiskas embolijas gadījumu skaita samazinājums bija lielāks, salīdzinot ar varfarīnu, visos *TTR* centra līmeņos; attiecībā pret centrālo lielumu augstākajā *TTR* kvartilē apiksbāna 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 pārkums konstatēts arī attiecībā uz galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – masīvas asiņošanas un visu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem (skatīt 6. tabulā), Uzlabojot INR monitorēšanu, apiksbāna pārkums pār varfarīnu visu iemeslu izraisītu nāves gadījumu ziņā samazinājās.

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

	Apiksabāns N = 9088 n (%/gadi)	Varfarīns N = 9052 n (%/gadi)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Asiņošana				
Masīva*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,6; 0,80)	< 0,0001
letāla	10 (0,06)	37 (0,24)		
intrakraniāla	52 (0,33)	122 (0,80)		
Masīva + KNNMA†	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 ARISTOTLE pētījuma 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 funkcijas, insulta vai TIL anamnēzē un diabēta, atbilda rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

AVERROES pētījums

AVERROES pētījumā randomizēti 5598, pēc pētnieka uzskata, KVA terapijai nepiemēroti pieauguši 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 nepiemērotībai KVA terapijai AVERROES pētījumā 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, AVERROES pētījums slēgts priekšlaikus, jo bija skaidri pierādīta insulta un sistēmiskas embolijas gadījumu skaita samazināšanās ar pieņemamu drošuma profilu.

No AVERROES pētījuma blakusparādību dēļ izstājās 1,5% 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 AVERROES pētījumā

	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 AVERROES pētījumā

	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 + KNNMA†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kopā	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

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

† Klīniski nozīmīga nemasīva asiņošana

NVPM pacienti ar AKS un/vai kuriem tiek veikta PKI

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

Pacienti tika randomizēti līdz 14 dienām pēc AKS un/vai PKI šādās terapijas grupās: 5 mg 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 apikšabānu un VKA ISTH masīvas vai KNNM asiņošanas primāro drošuma mērķa kritēriju 6. mēnesī sasniedza 241 (10,5%) un 332 (14,7%) pacientu attiecīgi apikšabāna 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 apikšabānam 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 apikšabānu, 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 kompozītiem mērķa kritērijiem.

Salīdzinājumā starp apikšabānu un VKA kompozīto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, sasniedza 541 (23,5%) un 632 (27,4%) pacientu attiecīgi apikšabāna un VKA grupā. Kompozīto 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 apikšabāna un VKA grupā.

Salīdzinājumā starp ASS un placebo kompozīto mērķa kritēriju, kas ietvēra nāvi vai atkārtotu hospitalizāciju, sasniedza 604 (26,2%) un 569 (24,7%) pacientiem attiecīgi ASS un placebo grupā. Kompozīto 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 pieauguši pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši perorālu antikoagulantu terapiju vai to saņēma mazāk nekā pirms 48 stundām un kuriem bija iepļānota kardioversija NVPM ārstēšanai. Pacienti ar attiecību 1:1 tika randomizēti apikšabāna 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 apikšabāna 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 apikšabāna grupas pacienti saņēma piesātinošo devu (331 pacients saņēma 10 mg devu un 11 pacients saņēma 5 mg devu).

Apikšabāna 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. Apikšabāna 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 KNNMA notikumi apikšabāna 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 apikšabāna 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 – apikšabāna salīdzināšanai ar enoksaparīnu/varfarīnu un AMPLIFY-EXT – apikšabāna salīdzināšanai ar placebo) bija izveidota tā, lai

pierādītu apiksbāna 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 pieauguši pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar apiksbānu (perorāli pa 10 mg apiksbāna divas reizes dienā 7 dienas un vēlāk pa 5 mg apiksbāna divas reizes dienā 6 mēnešus) vai enoksaparīnu pa 1 mg/kg divas reizes dienā subkutāni vismaz 5 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%. Apiksbāns samazināja simptomātisku VTE recidīvu gadījumu sastopamību un ar šādiem gadījumiem saistītu mirstību dažādos centrālā *TTR* diapazona līmeņos, un visaugstākajā *TTR* kvartilē attiecībā pret centru relatīvais risks salīdzinājumā ar enoksaparīnu/varfarīnu bija 0,79 (95% TI, 0,39–1,61).

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

9. tabula. Pētījumā AMPLIFY iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

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

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

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

Primārais drošumu raksturojošais vērtēšanas mērķa kritērijs bija masīvas asiņošanas sastopamība. Šajā pētījumā primārajā, ar drošumu saistītajā mērķa kritērijā 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/varfa rīns N=2689 n (%)	Relatīvais risks (95% TI)
Masīva asiņošana	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Masīva asiņošana + KNNMA	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Sīka 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 plaša asiņošana un KNNMA formas 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 pieauguši 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)	Apix 2.5 mg pret placebo	Apix 5.0 mg pret 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)		

	Apiksabāns	Apiksabāns	Placebo	Relatīvais risks (95% TI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 mg pret placebo	Apix 5.0 mg pret placebo
	n (%)				
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, KMI 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, sīkas 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)	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)
Sīka 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 (0,1%) ar 5 mg divas reizes dienā lietotām apiksabāna devām ārstētam pacientam, nevienam ar 2,5 mg divas reizes dienā lietotām apiksabāna devām ārstētam pacientam un 1 (0,1%) placebo saņēmušam pacientam.

Pediātriskā populācija

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

Pētījums CV185325 bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, daudzcentru pētījums par apiksabāna lietošanu VTE ārstēšanai pediātriskajiem pacientiem. Šajā aprakstošajā efektivitātes un drošuma pētījumā tika iekļauti 217 pediātriskie 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 piesātināšanai 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. Neviena no šiem nāves gadījumiem nebija saistīts ar VTE vai asiņošanas notikumu saskaņā ar neatkarīgās notikumu vērtēšanas komitejas lēmumu.

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

Pediatrikajiem pacientiem primāra VTE profilakse neietilpst apstiprināto indikāciju sarakstā

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

Pētījumā PREVAPIX-ALL pavisam 512 pacienti vecumā ≥ 1 līdz < 18 gadiem 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 tabletes, 0,5 mg tabletes 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 vecumā 28 dienām līdz < 18 gadiem ar iedzimtu vai iegūtu sirds slimību, kuras gadījumā nepieciešama antikoagulantu terapija. Pacienti saņēma apiksbānu vai standarta aprūpi trombozes profilaksei ar K vitamīna antagonistu vai mazmolekulāro heparīnu. Apiksbāna 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). Apiksbāns bija pieejams 5 mg tabletes, 0,5 mg tabletes vai 0,4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā. Vidējais zāļu iedarbības ilgums apiksbāna grupā bija 331 diena.

14. tabula. Apiksbāna 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 apiksbāna 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 apiksbāna 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 apiksbānu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

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

Pēc 10 mg apiksbāna lietošanas iekšķīgi 2 sasmalcinātu 5 mg tablešu veidā un izšķīdinot tās 30 ml ūdens, iedarbība bija salīdzināma ar iedarbību pēc 2 veselu 5 mg tablešu iekšķīgas lietošanas. Pēc

10 mg apiksabāna lietošanas iekšķīgi 2 sasmalcinātu 5 mg tablešu veidā ar 30 g ābolu biezeņa C_{max} un AUC bija attiecīgi par 21% un 16% zemāki, salīdzinot ar 2 veselu 5 mg tablešu lietošanu. Iedarbības samazinājums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.

Pēc sasmalcinātas un 60 ml G5Ū izšķīdinātas 5 mg apiksabāna tabletes lietošanas caur nazogastrālo zondi iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas novērota citos klīniskajos pētījumos ar veselīgiem subjektiem, kuri 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 (C_{max}) aptuveni 2 stundas pēc vienas devas lietošanas.

Izkliede

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

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

Biotransformācija un eliminācija

Apiksabāns tiek eliminēts, izmantojot vairākus ceļus. Pēc apiksabāna devas ievadīšanas pieaugušajam aptuveni 25% no devas izdalījās metabolītu veidā un tos pārsvarā konstatēja fēcēs. Pieaugušajiem renālā ekskrecija veido aptuveni 27% no kopējā apiksabāna klīrensa. Klīniskajos un neklīniskajos pētījumos tika novērota arī attiecīgi izdalīšanās ar žulti un tieša ekskrecija 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 transportolbaltumvielu, P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

lietošanas pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), samazināja apiksbāna AUC par 14%, kas atbilda apiksbāna dialīzes klīrensam 18 ml/min. Tāpēc maz ticams, ka hemodialīze var kļūt par efektīvu apiksbāna pārdozēšanas ārstēšanas līdzekli.

Pediatrikajiem 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 (KVL). 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 KVL pacientiem, kuri ir ≥ 2 gadus veci.

15. tabula. aGFĀ atbilstības robežvērtības pētījumā CV185325

Postnatālais vecums (dzimums)	GFĀ atsaucē 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 atsaucē diapazona, ņemot vērā vecumu un dzimumu. Robežvērtības pacientiem, kuri ir jaunāki par 67 2 gadiem, atbilst aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m², kas ir vispārpieņemta smagas nieru mazspējas definīcija pacientiem, kuri ir vecāki par 2 gadiem.

Pediatrikie 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 KVL) atbilda kritērijiem. Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem pacientiem un ierobežotiem datiem par visiem pediatrikajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar apiksbānu, pediatrikajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Apiksbāns nav ieteicams pediatrikajiem 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 apiksbāna 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.

Apiksbāns nav pētīts pediatrikajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Dzimums

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

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

Ķermeņa masa

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

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

Farmakokinētikā/farmakodinamikā 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, kas lietoja apiksabānu, novērotā FK/FD saistība atbilda veselām personām novērotajai saistībai.

Līdzīgi apiksabāna FK/FD novērtējuma rezultāti pediatriiskajiem 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 (C_{max} aptuveni 8, AUC aptuveni 30), iespējams, aktīva zāļu transporta pienā dēļ.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

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 ir pieejami ar 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri ir pieejami perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 un 168 x 1 apvalkotu tableti.

ABPE pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu/vītņotu aizdari, kas satur 60, 100, 168, 180, 200 un 1000 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1458/021

EU/1/20/1458/023

EU/1/20/1458/024

EU/1/20/1458/026

EU/1/20/1458/028

EU/1/20/1458/030

EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: Reģistrācijas datums: 2020. gada 23. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. 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

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

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

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

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

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 atsaucē 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 visi ārsti, kuri varētu parakstīt apiksabānu, saņems tālāk norādītos izglītojošos materiālus:

- Zāļu apraksts
- Parakstītāja rokasgrāmata
- Pacienta brīdinājuma kartīte

Visiem pacientiem un/vai pediatriko pacientu aprūpētājiem, kuri saņem Apixaban Accord, tiks nodrošināta pacienta brīdinājuma kartīte (iekļauta katrā zāļu iepakojumā).

Parakstītāja 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
- Ieteikumi saistībā ar pāreju uz vai no terapijas ar Apixaban Accord
- Ieteikumi saistībā ar operāciju vai invazīvu procedūru, kā arī īslaicīgu terapijas pārtraukšanu
- Ieteikumi rīcībai pārdozēšanas un hemorāģijas gadījumos
- Koagulācijas testu lietošana un to interpretācija
- Visiem pacientiem un/vai pediatriko 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 līdzī nēsāt Pacienta brīdinājuma kartīti
 - Nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus par nozīmēto Apixaban Accord 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 līdzī nēsāt Pacienta brīdinājuma kartīti
- Nepieciešamība informēt veselības aprūpes speciālistus par nozīmēto Apixaban Accord terapiju pirms operācijas vai invazīvas procedūras.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE NO IEPAKOJUMA VIENĪBAS 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
112 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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Apixaban Accord 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 IEPAKOJUMA VIENĪBĀ 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 2,5 mg tabletes

Apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE IEPAKOJUMA VIENĪBĀ 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
112 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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Apixaban Accord 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 IEPAKOJUMA VIENĪBĀ 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 5 mg tabletes

Apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE IEPAKOJUMA VIENĪBAI, KAS SATUR PERFORĒTUS DOZĒJAMU VIENĪBU
BLISTERUS 2,5 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
10 x 1 apvalkotā tablete
20 x 1 apvalkotā tablete
28 x 1 apvalkotā tablete
56 x 1 apvalkotā tablete
60 x 1 apvalkotā tablete
100 x 1 apvalkotā tablete
168 x 1 apvalkotā tablete

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**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Apixaban Accord 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
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 2,5 mg tabletes
apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE IEPAKOJUMA VIENĪBAI, KAS SATUR PERFORĒTUS DOZĒJAMU VIENĪBU
BLISTERUS 5 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 x 1 apvalkotā tablete

20 x 1 apvalkotā tablete

28 x 1 apvalkotā tablete

56 x 1 apvalkotā tablete

60 x 1 apvalkotā tablete

100 x 1 apvalkotā tablete

168 x 1 apvalkotā tablete

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Apixaban Accord 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
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 5 mg tabletes
apixaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELES IEPAKOJUMAM 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes
1000 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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Apixaban Accord 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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS PUDELES IEPAKOJUMAM 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 2,5 mg 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes
1000 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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELES IEPAKOJUMAM 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes
1000 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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Apixaban Accord 5 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 TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS PUDELES IEPAKOJUMAM 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apixaban Accord 5 mg tabletes
apixaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg apiksabāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes
1000 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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

Apixaban Accord (apixabāns)

Pacienta brīdinājuma kartīte

Pastāvīgi nēsāriet šo kartīti līdzī.

Parādiet šo kartīti savam farmaceitam, zobārstam un jebkuram citam veselības aprūpes speciālistam, kurš Jūs ārstē.

Man parakstīts antikoagulants Apixaban Accord (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 telefons:

Informācija pacientam

- Lietojiet Apixaban Accord regulāri kā norādīts. Ja esat aizmirsis lietot kārtējo 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 Apixaban Accord, nekonsultējoties ar ārstu, jo Jums ir risks piedzīvot insultu vai kādu citu komplikāciju.
- Apixaban Accord palīdz šķīdināt 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 Apixaban Accord

{MMM GGGG}

Informācija veselības aprūpes speciālistam

- Apixaban Accord (apixaban) ir iekšķīgi lietojams antikoagulants – tiešs, selektīvs Xa faktora inhibitors.
- Apixaban Accord var paaugstināt asiņošanas risku. Spēcīgas asiņošanas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Apixaban Accord lietošana.
- Netiek prasīts Apixaban Accord terapijas laikā regulāri veikt iedarbības kontroli. Kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa faktora tests var būt noderīgs īpašās 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 apixabāna anti-faktora Xa iedarbības atcelšanai.

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE Apixaban Accord (apixaban) [pediatriskiem pacietiem]
--

Apixaban Accord (apiksabāns)

Pacienta brīdinājuma kartīte

Pastāvīgi nēsāviet šo kartīti līdz.

Parādiet šo kartīti savam farmaceitam, zobārstam un jebkuram citam veselības aprūpes speciālistam, kurš Jūs ārstē.

Man parakstīts antikoagulants Apixaban Accord (apixaban), lai novērstu trombu veidošanos.

Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt ārstam

Vārds, uzvārds:

Dzimšanas datums:

Indikācija:

Deva: mg divas reizes dienā

Ārsta vārds, uzvārds:

Ārsta telefons:

Informācija pacientam

- Lietojiet Apixaban Accord regulāri kā norādīts. Ja esat aizmirsis lietot kārtējo 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 Apixaban Accord, nekonsultējoties ar ārstu, jo Jums ir risks piedzīvot insultu vai kādu citu komplikāciju.
- Apixaban Accord palīdz šķīdināt 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 Apixaban Accord

{MMM GGGG}

Informācija veselības aprūpes speciālistam

- Apixaban Accord (apixaban) ir iekšķīgi lietojams antikoagulants – tiešs, selektīvs Xa faktora inhibitors.
- Apixaban Accord var paaugstināt asiņošanas risku. Spēcīgas asiņošanas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Apixaban Accord lietošana.
- Netiek prasīts Apixaban Accord terapijas laikā regulāri veikt iedarbības kontroli. Kalibrēts kvantitatīvs anti-Xa faktora tests var būt noderīgs īpašās 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 atcelšana, tomēr tā drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem nav noteikta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Apixaban Accord 2,5 mg apvalkotās tabletes apixaban

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- 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 Apixaban Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Apixaban Accord lietošanas
3. Kā lietot Apixaban Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Apixaban Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Apixaban Accord un kādam nolūkam to lieto

Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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 recekļu veidošanos sirdī pacientiem ar neritmisku sirds darbību (priekškambaru mirgošanu) un vismaz vienu papildu riska faktoru. Asins trombs var atrasties 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.

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord lietošanas

Nelietojiet Apixaban Accord 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 nesēn pārslimota kuņģa vai zarnu čūla, nesēna 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 šo zāļu 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 saņemāt dialīzes terapiju**;

- **aknu darbības traucējumi tagad vai agrāk**.

Šīs zāles pacientiem ar traucētas aknu darbības pazīmēm lietojiet 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;

- ja asiņu tromba izvadīšanai no plaušām ir plānota cita veida ārstēšana vai ķirurģiska operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Apixaban Accord, 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 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 ārstam.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu mazāku par 35 kg.

Citas zāles un Apixaban Accord

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Apixaban Accord iedarbību, un dažas zāles šo iedarbību var pavājināt. Ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Apixaban Accord, ja lietojat šīs zāles, un cik rūpīgi Jūs jāuzrauga.

Turpmāk minētās zāles var pastiprināt Apixaban Accord iedarbību un palielināt nevēlamas asiņošanas iespēju:

- dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piem., ketokonazols, u.c.);
- dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piem., ritonavīrs);
- citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piem., enoksaparīns, u.c.);
- **pretiekaisuma vai pretsāpju zāles** (piem., 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** (piem., diltiazems);
- **antidepresanti**, ko dēvē par selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem.

Turpmāk minētās zāles var samazināt Apixaban Accord spēju novērst asins trombu veidošanos:

- **zāles epilepsijas vai krampju lēkmju profilaksei** (piem., fenitoīns, u.c.);
- **asinszāle** (augu izcelsmes līdzeklis depresijas ārstēšanai);
- **zāles tuberkulozes vai citu infekciju ārstēšanai** (piem., 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord izdalās cilvēka pienā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas 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

Apixaban Accord neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Apixaban Accord satur laktozi (cukura veidu) un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Apixaban Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmātai.

Deva

Norijiet tableti, uzdzerot ūdeni. Apixaban Accord var lietot ēšanas laikā vai starp maltītēm. 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 ārstu citus veidus, kā lietot Apixaban Accord. Tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai 5% dekstrozes šķīdumu ūdenī, vai ābolu sulu, vai ābolu biezeni.

Instrukcijas sasmalcināšanai

- Sasmalciniet tabletes ar stampiņu piestā vai ar karotes izliekto pusi uz šķīvja.

- Visu pulveri uzmanīgi pārvietojiet piemērotā traukā, tad sajauciet pulveri ar nelielu daudzumu, piem., 30 ml (2 ēdamkarotes), ūdens vai kādu citu šķidrumu, kas minēts augstāk, lai izveidotu maisījumu.
- Norijiet maisījumu.
- Izskalojiet stampiņu un piestu vai karoti un šķīvi, ko izmantojāt tabletes sasmalcināšanai, un trauku ar nelielu daudzumu (piem., 30 ml) ūdens vai kādu no minētajiem šķidrumiem un norijiet iegūto maisījumu.

Ja nepieciešams, ārsts var arī ievadīt Jums sasmalcinātu Apixaban Accord tableti, kas sajaukta ar 60 ml ūdens vai 5% dekstrozes šķīdumu ūdenī, caur nazogastrālo zondi.

Lietoji Apixaban Accord kā ieteikts sekojošos nolūkos:

Lai novērstu trombu veidošanos pēc gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas.

Ieteicamā deva ir viena Apixaban Accord 2,5 mg tablete divas reizes dienā, piemēram, vienu no rīta un otru 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 Apixaban Accord **5 mg** tablete divas reizes dienā.

Ieteicamā deva ir viena Apixaban Accord **2,5 mg** tablete divas reizes dienā tad, ja:

- Jums ir stipri pavājināta nieru funkcija,
- 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. Ārsts nolems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēties.

Lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados

Pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **divas** Apixaban Accord **5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā.

Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **viena** Apixaban Accord **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 Apixaban Accord **2,5 mg** tablete divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

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 zāles tieši tā, kā Jūsu vai bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji Jūsu vai bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Centieties lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai ārstēšana būtu pēc iespējas iedarbīgāka.

Apixaban Accord deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to aprēķinās ārsts. Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg, pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **četras** Apixaban Accord **2,5 mg** tabletes divas reizes dienā, piemēram, četras no rīta un četras vakarā. Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir divas Apixaban Accord **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.

Ārsts var sekojoši mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem:

- *pārejot no Apixaban Accord uz antikoagulantiem*
Pārtrauciet lietot Apixaban Accord. Sāciet ārstēšanos ar antikoagulantiem (piemēram, ar heparīnu) laikā, kad Jums būtu jālieto nākamā tablete.
- *pārejot no antikoagulantiem uz Apixaban Accord*
Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Apixaban Accord laikā, kad Jums būtu jāievada antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.
- *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīna) uz Apixaban Accord*
Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Apixaban Accord.
- *pārejot no Apixaban Accord uz ārstēšanos ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīnu)*
Ja ārsts saka, ka Jums jāsāk lietot K vitamīna antagonistu saturošas zāles, turpiniet lietot Apixaban Accord vēl vismaz 2 dienas pēc K vitamīna antagonista pirmās devas lietošanas. Ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad pārtraukt lietot Apixaban Accord.

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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord

- 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, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Apixaban Accord

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, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Apixaban Accord 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 Apixaban Accord, lai novērstu asins trombu veidošanos pēc gūžas vai ceļa endoprotezēšanas operācijas, iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- anēmija, kas var radīt nogurumu vai bālumu;
- asiņošana, tajā skaitā:
 - zilumu veidošanās un pietūkums;
- slikta dūša (nelabums).

Retākas blakusparādības (var skart 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 skart 1 no 1 000 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izraisīt: sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jums parādās kāds no turpmāk minētajiem 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 aiz vēderplēves;
 - no hemoroīda;
 - 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 Apixaban Accord, lai novērstu asins trombu veidošanos sirdī neritmiskas sirds darbības dēļ un Jums ir vismaz viens papildu riska faktors, iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var skart 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 skart 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 hemoroīda;
 - 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 skart 1 no 1 000 cilvēkiem)

Asiņošana:

- plaušās vai rīklē;
- vēdera dobumā 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 zināmi (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 Apixaban Accord lietojat, lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados vai nepieļautu šādu trombu atjaunošanos, ir iespējamās tālāk aprakstītās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 pacientiem)

- 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 alanīnamīnotransferāzes (ALAT) koncentrācijas palielināšanās.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 100 pacientiem)

- 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 hemoroīda;
- 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 ne vairāk kā 1 no katriem 1 000 pacientiem)

Asiņošana:

- galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
- plaušās.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Asiņošana:
 - vēdera dobumā vai 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 Apixaban Accord 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](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Apixaban Accord

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc 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. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Apixaban Accord satur

- Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra tablete satur 2,5 mg apiksabāna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: **laktoze (skatīt 2. punktu)**, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.
 - Apvalks: **laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu)**, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Apixaban Accord ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu "IU1" vienā pusē un nemarkētu otru pusi.

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri ir pieejami ar 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri ir pieejami perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 un 168 x 1 apvalkotu tableti.

ABPE pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu/vītņotu aizdari, kas satur 60, 100, 168, 180, 200 un 1000 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pacienta brīdinājuma kartīte – informācija par izmantošanu

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord. **Kartīte vienmēr jānēsā līdzi.**

1. Paņemiet kartīti.
2. Atdaliet savā valodā rakstīto daļu (palīdzēs perforētās malas).
3. Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt ārstam:
 - Vārds, uzvārds:
 - Dzimšanas datums:
 - Indikācija:
 - Deva –.....mg divas reizes dienā
 - Ārsta vārds, uzvārds:
 - Ārsta tālruņa numurs:
4. Salokiet kartīti un vienmēr nēsājiet to līdzi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Apixaban Accord 5 mg apvalkotās tabletes apixaban

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultājiēties 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 Apixaban Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Apixaban Accord lietošanas
3. Kā lietot Apixaban Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Apixaban Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Apixaban Accord un kādam nolūkam to lieto

Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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.

Apixaban Accord 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 jāzina pirms Apixaban Accord lietošanas

Nelietojiet Apixaban Accord 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 nesena 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 sirds darbību (aritmiju).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Apixaban Accord 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 lielos 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;i.

-ja Jums ir **sirds vārstuļu protēze**;

-ja ārsts ir atklājis, ka Jums ir nestabils asinsspiediens;

-ja asiņu tromba izvadīšanai no plaušām ir plānota cita veida ārstēšana vai ķirurģiska operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Apixaban Accord, 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 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 ārstam.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu mazāku par 35 kg.

Citas zāles un Apixaban Accord

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Apixaban Accord iedarbību un dažas zāles šo iedarbību var pavājināt. Ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Apixaban Accord, ja lietojat šīs zāles, un cik rūpīgi Jūs jāuzrauga.

Turpmāk minētās zāles var pastiprināt Apixaban Accord iedarbību un palielināt nevēlamas asiņošanas iespēju:

- dažas **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piem., ketokonazols, u.c.);
- dažas **pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai** (piem., ritonavīrs);
- citas **zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai** (piem., enoksaparīns, u.c.);
- **pretiekaisuma vai pretsāpju zāles** (piem., 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** (piem., diltiazems);
- **antidepresanti**, ko dēvē par selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem.

Turpmāk minētās zāles var samazināt Apixaban Accord spēju novērst asins trombu veidošanos:

- **zāles epilepsijas vai krampju lēkmju profilaksei** (piem., fenitoīns, u.c.);
- **asinszāle** (augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai);

- **zāles tuberkulozes vai citu infekciju ārstēšanai** (piem., 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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord izdalās cilvēka pienā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas zīdīšanas 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

Apixaban Accord neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Apixaban Accord satur laktozi (cukura veidu) un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Apixaban Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Deva

Norijiet tableti, uzdzerot kādu dzērienu vai ūdeni. Apixaban Accord var lietot ēšanas laikā vai starp malītēm.

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 ārstu citus veidus, kā lietot Apixaban Accord. Tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai 5% dekstrozes šķīdumu ūdenī, vai ābolu sulu, vai ābolu biezeni.

Instrukcijas sasmalcināšanai

- Sasmalciniet tabletes ar piestu un miezeri vai ar karotes izliektu pusi uz šķīvja.
- Visu pulveri uzmanīgi pārvietojiet piemērotā traukā, tad sajauciet pulveri ar nelielu daudzumu, piem., 30 ml (2 ēdamkarotes), ūdens vai kādu citu šķidrumu, kas minēts augstāk, lai izveidotu maisījumu.
- Norijiet maisījumu.
- Izskalojiet piestu un miezeri vai kroti un šķīvi, ko izmantojāt tabletes sasmalcināšanai, un trauku ar nelielu daudzumu (piem., 30 ml) ūdens vai kādu no minētajiem šķidrumiem un norijiet iegūto maisījumu.

Ja nepieciešams, ārsts var arī ievadīt Jums sasmalcinātu Apixaban Accord tableti, kas sajaukta ar 60 ml ūdens vai 5% dekstrozes šķīdumu ūdenī, caur nazogastrālo zondi.

Lietojiet Apixaban Accord kā ieteikts sekojošos nolūkos:

Lai pacientiem, kam ir neregulāra sirdsdarbība un vismaz vēl viens riska faktors, nepieļautu asiņu trombu veidošanos sirdī.

Ieteicamā deva ir viena Apixaban Accord **5 mg** tablete divas reizes dienā.

Ieteicamā deva ir viena Apixaban Accord **2,5 mg** tablete divas reizes dienā tad, ja:

- Jums ir **stipri pavājināta nieru funkcija,**
- **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. Ārsts nolems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēties.

Lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados

Pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **divas** Apixaban Accord **5 mg tabletes** divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā.

Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **viena** Apixaban Accord **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 Apixaban Accord **2,5 mg** tablete divas reizes dienā, piemēram, viena no rīta un viena vakarā.

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 zāles tieši 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.

Apixaban Accord deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to aprēķinās ārsts. Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg, pirmās 7 dienas ieteicamā deva ir **divas** Apixaban Accord **5 mg** tabletes divas reizes dienā, piemēram, divas no rīta un divas vakarā. Pēc 7 dienām ieteicamā deva ir **viena** Apixaban Accord **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.

Ārsts var sekojoši mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem:

- *pārejot no Apixaban Accord uz antikoagulantiem*
Pārtrauciet lietot Apixaban Accord. Sāciet ārstēšanos ar antikoagulantiem (piemēram, ar heparīnu) laikā, kad Jums būtu jāieņem nākamā tablete.
- *pārejot no antikoagulantiem uz Apixaban Accord*

Pārtrauciet lietot antikoagulantus. Sāciet ārstēšanos ar Apixaban Accord laikā, kad Jums būtu jāievada antikoagulanta nākamā deva, pēc tam turpiniet kā parasti.

- *pārejot no ārstēšanās ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīna) uz Apixaban Accord*
Pārtrauciet ieņemt zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad sākt lietot Apixaban Accord.
- *pārejot no Apixaban Accord uz ārstēšanos ar K vitamīna antagonistu saturošu antikoagulantu (piem., varfarīnu)*
Ja ārsts saka, ka Jums jāsāk lietot K vitamīna antagonistu saturošas zāles, turpiniet lietot Apixaban Accord vēl vismaz 2 dienas pēc K vitamīna antagonista pirmās devas ieņemšanas. Ārstam jāveic Jums asins analīzes un jāpasaka, kad pārtraukt lietot Apixaban Accord.

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 Apixaban Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis lielāku Apixaban Accord devu nekā ieteikts, **nekavējoties izstāstiet to ārstam.**

Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu, pat ja tajā vairs nav tablešu.

Ja esat lietojis Apixaban Accord vairāk nekā ieteikts, Jums var palielināties asiņošanas risks. Ja sāksies asiņošana, var būt nepieciešama operācija vai asins pārliedšana

Ja esat aizmirsis lietot Apixaban Accord

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, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Apixaban Accord

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, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var 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 Apixaban Accord tiek lietots, lai pacientiem, kam ir neregulāra sirdsdarbība un vismaz vēl viens riska faktors, nepieļautu asiņu trombu veidošanos sirdī, ir iespējamās tālāk aprakstītās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var skart 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 skart 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 hemoroīda;
 - 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 skart 1 no 1 000 cilvēkiem)

- asiņošana:
- plaušās vai rīklē;
 - vēdera dobumā 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 zināmi (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 Apixaban Accord lietojat, lai ārstētu asiņu trombus kāju vēnās un plaušu asinsvados vai nepieļautu šādu trombu atjaunošanos, ir iespējamas tālāk aprakstītās blakusparādības.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 pacientiem)

- 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 ne vairāk kā 1 no katriem 100 pacientiem)

- 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 hemoroīda;
 - 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 ne vairāk kā 1 no katriem 1 000 pacientiem)

Asiņošana:

- galvas smadzenēs vai mugurkaulā;
- plaušās.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Asiņošana:

- vēdera dobumā vai 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 Apixaban Accord 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:
 - o gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās;
 - o 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](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Apixaban Accord

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc 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. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Apixaban Accord satur

- Aktīvā viela ir apiksabāns. Katra tablete satur 5 mg apiksabāna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: **laktoze (skatīt 2. punktu)**, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.
 - Apvalks: **laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu)**, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Apixaban Accord ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir sārtas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu “IU2” vienā pusē un nemarkētu otru pusi.

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri ir pieejami ar 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 un 200 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija-PVH/PVdH blisteri ir pieejami perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 un 168 x 1 apvalkotu tableti.

ABPE pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu/vītņotu aizdari, kas satur 60, 100, 168, 180, 200 un 1000 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pacienta brīdinājuma kartīte – informācija par izmantošanu

Apixaban Accord 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 Apixaban Accord. **Kartīte vienmēr jānēsā līdzi.**

1. Paņemiet kartīti.
2. Atdaliet savā valodā rakstīto daļu (palīdzēs perforētās malas).
3. Aizpildiet šo sadaļu vai palūdziet to izdarīt ārstam:
 - Vārds, uzvārds:
 - Dzimšanas datums:
 - Indikācija:
 - Deva –.....mg divas reizes dienā
 - Ārsta vārds, uzvārds:
 - Ārsta tālruņa numurs:
4. Salokiet kartīti un vienmēr nēsāiet to līdzi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>