

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 51,97 mg laktoosi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane, ümmargune, ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „IU1” ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (*non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) koos ühe või mitme riskiteguriga, milleks on eelnev insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA); vanus ≥ 75 aastat; hüpertensioon; diabeet; sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass \geq II).

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Venoosse trombemboolia ennetamine (venous thromboembolism prophylaxis, VTEp): plaanilisel puusa- või põlveliigese asendamise operatsioonil

Apiksabaani soovitatav annus on 2,5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas. Algannus tuleb manustada 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Selle ajavahemiku piires võib arst kaaluda antikoagulantravi varasema alguse võimalikku kasu VTE profülaktikaks võrreldes operatsioonijärgse verejooksuohuga.

Patsiendid, kellele tehakse operatsioon puusaliigese paigaldamiseks

Soovitatav ravi kestus on 32...38 päeva.

Patsiendid, kellele tehakse operatsioon põlveliigese paigaldamiseks

Soovitatav ravi kestus on 10...14 päeva.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF)

Apiksabaani soovitatav annus on 5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Annuse vähendamine

Apiksabaani soovitatav annus on 2,5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas patsientidele, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja vähemalt kaks järgnevatest tunnustest: vanus ≥ 80 aastat, kehakaal ≤ 60 kg või seerumi kreatiniinisaldus $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromool/l).

Ravi peab olema pikaegne.

SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)

Apiksabaani soovitatav annus ägeda SVT ja KATE raviks on suukaudselt 10 mg kaks korda ööpäevas esimese seitsme päeva jooksul ning edaspidi suukaudselt 5 mg kaks korda ööpäevas. Kehtivate ravijuhendite kohaselt tuleb lühiajalise (vähemalt kolmekuulise) ravi määramisel võtta arvesse ajutisi riskitegureid (nt hiljutine operatsioon, trauma, liikumisvõimetus).

Apiksabaani soovitatav annus korduva SVT ja KATE ennetamiseks on suukaudselt 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui näidustatud on korduva SVT ja KATE ennetamine, tuleb annuse 2,5 mg kaks korda ööpäevas võtmist alustada pärast kuuekuulist ravi apiksabaani 5 mg annusega kaks korda ööpäevas või mõne teise antikoagulandiga, nagu on kirjeldatud allpool toodud tabelis 1 (vt ka lõik 5.1).

Tabel 1. Annustamissoovitused (VTEt)

	Annustamisskeem	Maksimaalne ööpäevane annus
SVT või KATE ravi	10 mg kaks korda ööpäevas esimese seitsme päeva jooksul	20 mg
	Seejärel 5 mg kaks korda ööpäevas	10 mg
Korduva SVT ja/või KATE ennetamine pärast SVT või KATE kuuekuulise ravi lõpetamist	2,5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg

Ravi kogukestus tuleb määrata kindlaks individuaalselt pärast ravimi kasu ja verejooksu riski suhte põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui annus on jäänud manustamata, peab patsient Apixaban Accord'i võtma otsekohe ning seejärel jätkama ravimi manustamist kaks korda ööpäevas nagu varem.

Ravi muutmine

Parenteraalsetelt antikoagulantidelt võib Apixaban Accord'ile (ja vastupidi) üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal (vt lõik 4.5). Mainitud ravimeid ei tohi samaaegselt manustada.

Üleminek vitamiin K antagonistide (VKA) kasutamiselt Apixaban Accord'ile

Kui patsient läheb vitamiin K antagonistiga (VKA) kasutamiselt üle Apixaban Accord'ile, tuleb varfariini või teise VKA kasutamise lõpetada ja Apixaban Accord'i kasutamist alustada, kui rahvusvaheline normitud suhe (*international normalised ratio*, INR) on < 2 .

Üleminek Apixaban Accord'i kasutamiselt vitamiin K antagonistile (VKA)

Kui patsient viiakse Apixaban Accord'i kasutamiselt üle ravile vitamiin K antagonistiga, tuleb Apixaban Accord'i manustamist jätkata vähemalt 2 päeva pärast vitamiin K antagonistiga ravi alustamist. Pärast kahepäevast Apixaban Accord'i manustamist koos vitamiin K antagonistiga tuleb enne järgmise Apixaban Accord'i annuse manustamiseks ettenähtud aega määrata INR. Apixaban Accord'i manustamist koos vitamiin K antagonistiga tuleb jätkata kuni INR on ≥ 2 .

Eakad

VTEp ja VTEt – annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NVAF – annuse muutmine ei ole vajalik, välja arvatud juhul, kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2, „Annuse vähendamine“).

Neerukahjustus

Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele kehtivad järgmised soovitusel:

- venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt) ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2);

- insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja kelle seerumi kreatiniin on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromool/l) seoses vanusega ≥ 80 aasta või kehakaaluga ≤ 60 kg, tuleb annust vähendada ülalkirjeldatu kohaselt. Teiste annuse vähendamise kriteeriumide (vanus, kehakaal) puudumisel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) patsientidele kehtivad järgmised soovitusel (vt lõigud 4.4 ja 5.2):

- apiksabaani tuleb kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt);

- mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia (NVAF) patsientidel insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks tuleb kasutada apiksabaani madalamat annust 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

Kuna puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min või kes saavad dialüüsi, ei soovitata apiksabaani nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Apixaban Accord' on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt olulise verejooksuohuga (vt lõik 4.3).

Ravimit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Ravimit peab kasutama ettevaatusega kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste A või B). Kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiendid, kellel oli kõrgeenenud maksaensüümidealaniini aminotransferaasi (ALAT) / aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus > 2 x kõrgem normivahemiku ülempiirist või üldbilirubiini sisaldus $\geq 1,5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist. Seetõttu peab Apixaban Accord'i nendel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Enne Apixaban Accord'i kasutamist tuleb teha maksafunktsiooni test.

Kehakaal

VTEp ja VTEt – annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NVAF – annuse muutmine ei ole vajalik, välja arvatud juhul, kui patsiendi näitajad vastavad annuse alandamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2, *Annuse vähendamine*).

Sugu

Annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kateeterablatsioonile suunatud patsiendid (NVAF)

Patsiendid, kellele tehakse kateeterablatsioon, võivad jätkata ravi apiksabaaniga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Ravi apiksabaaniga võib alustada või jätkata kardioversiooni vajavatel NVAF-patsientidel.

Varem antikoagulantravi mitte saanud patsientide puhul tuleb kehtivate ravijuhiste kohaselt kaaluda enne kardioversiooni vasaku koja trombi välistamist piltuuringuga (nt transösofageaalne ehokardiograafia (*transesophageal echocardiography*, TEE) või kompuutertomograafia (KT) uuring).

Apiksabaaniga ravi alustavate patsientide puhul tuleb enne kardioversiooni manustada piisava antikoagulatsiooni tagamiseks 5 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 2,5 päeva (5 üksikannust) (vt lõik 5.1). Kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise tingimustele, tuleb annust vähendada ja manustada 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas vähemalt 2,5 päeva (5 üksikannust) (vt lõigud *Annuse vähendamine* ja *Neerukahjustus* ülalpool).

Kui kardioversioon tuleb teha enne viie annuse apiksabaani manustamist, tuleb ravi alustada 10 mg küllastusannusega ning seejärel jätkata 5 mg annusega kaks korda ööpäevas. Kui patsient vastab annuse vähendamise tingimustele (vt lõigud *Annuse vähendamine* ja *Neerukahjustus* ülalpool), tuleb küllastusannusena manustada 5 mg ravimit ning seejärel jätkata 2,5 mg annusega kaks korda ööpäevas. Küllastusannus tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne kardioversiooni (vt lõik 5.1).

Kõigil patsientidel, kellele tehakse kardioversioon, tuleb enne kardioversiooni alustamist veenduda, et patsient on võtnud apiksabaani vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kohta kehtivate juhenditega.

NVAF-i ja ägeda koronaarsündroomiga (acute coronary syndrome, ACS) ja/või perkutaanse koronaarinterventsiooni läbinud (percutaneous coronary intervention, PCI) patsiendid

Apiksabaani kasutamise kohta NVAF-iga patsientidele soovitatavas annuses on piiratud ravikogemus, kui apiksabaani kasutatakse ägeda koronaarsündroomiga patsientidel ja/või PCI läbinud patsientidel hemostaasi saavutamise järel kombinatsioonis antiagregantraviga (vt lõigud 4.4, 5.1).

Lapsed

Apixaban Accord'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Apixaban Accord tuleb neelata koos veega, kas koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kes ei ole võimelised tablette tervena alla neelama, võib Apixaban Accord'i tabletid purustada ja suspendeerida vees või 5% glükoosi vesilahuses või õunamahlas või segada õunapüreega ja manustada kohe suu kaudu (vt lõik 5.2). Samuti võib Apixaban Accord'i tabletid purustada ja suspendeerida 60 ml vees või 5% glükoosi vesilahuses ja manustada kohe nasogastraalsondi kaudu (vt lõik 5.2).

Purustatud Apixaban Accord'i tabletid on vees, 5% glükoosi vesilahuses, õunamahlas ja õunapürees stabiilsed kuni 4 tundi.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Kliiniliselt oluline äge verejooks.
- Maksahaigus, millega on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt oluline verejooksuht (vt lõik 5.2).
- Haiguskolle või seisund, mis võib olla raske veritsuse oluliseks riskifaktoriks. Sii kuuluvad olemasolev või hiljuti esinenud seedekulgla haavand, suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvujate olemasolu, hiljuti esinenud aju- või seljaaju vigastus, hiljutine aju-, seljaaju- või

silmaoperatsioon, hiljuti esinenud intrakraniaalne verejooks, teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid, arteriovenoossed väärarendid, vaskulaarsed aneurüsmid või rasked intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed häired.

- Samaaegne ravi mõne teise antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariinid, madala molekulmassiga hepariinid (nt enoksapariin, daltepariin), hepariini derivaadid (nt fondapariinuks), suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, dabigatraan), välja arvatud erijuhul, kui muudetakse antikoagulantravi (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annustes, mis on vajalikud avatud tsentraalse venoosse või arteriaalse kateetri säilitamiseks või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse kodade virvendusarütmia korral tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksuohu

Sarnaselt teiste antikoagulantidega tuleb apiksabaaniga ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida verejooksunähtude suhtes. Ravimit on soovitatav ettevaatusega kasutada haigusseisundite korral, millega kaasneb suurenenud verejooksuohu. Raske verejooksu tekkimisel tuleb apiksabaani manustamine lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Kuigi ravi apiksabaaniga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist, võib kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist olla kasu erandolukordades, kus apiksabaani ekspositsiooni teadmine võib aidata teha kliinilisi otsuseid, nt üleannustamise või erakorralise operatsiooni puhul (vt lõik 5.1).

Saadaval on aine, mis tühistab apiksabaani anti-faktor Xa aktiivsuse.

Koostoime teiste hemostaasi mõjutavate ravimitega

Suurenenud veritsusohu tõttu on samaaegne ravi teiste antikoagulantidega vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Apiksabaani samaaegne kasutamine antitrombootiliste ravimitega suurendab veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatlik peab olema juhul, kui patsiendid saavad samal ajal ravi selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d), serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI-d) või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhappega.

Pärast operatsiooni ei ole teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite samaaegne kasutamine koos apiksabaaniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientide puhul, kellel esineb kodade virvendusarütmia ja kelle seisund nõuab ühe või kahe preparaadiga antitrombootilist ravi, tuleb enne selle ravi kombineerimist Apixaban Accord'iga võimalikke kasulikke toimeid ja riske hoolikalt hinnata.

Kodade virvendusarütmia patsientidel tehtud kliinilises uuringus suurendas aspiriini (atsetüülsalitsüülhappe) samaaegne kasutamine apiksabaani kasutamisel täheldatud raskete veritsuste riski 1,8%-lt aastas 3,4%-ni aastas ja varfariini kasutamisel 2,7%-lt aastas 4,6%-ni aastas. Selles kliinilises uuringus kasutati kahe preparaadiga antitrombootilist ravi harva (2,1%) (vt lõik 5.1).

Uuringus osalesid kodade virvendusarütmia ja ägeda koronaarsündroomiga patsiendid ja/või PCI läbinud patsiendid, keda plaaniti 6 kuu jooksul ravida P2Y12 inhibiitoriga kas koos atsetüülsalitsüülhappega või ilma ning suukaudse antikoagulandiga (apiksabaan või vitamiin K antagonist). Atsetüülsalitsüülhappe samaaegne kasutamine suurendas ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu riski apiksabaaniga ravitud uuritavate seas 16,4%-lt aastas 33,1%-ni aastas (vt lõik 5.1).

Kliinilises uuringus suure riskiga ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellel esinesid mitmed südamega seotud ja mitteseotud kaasuvad haigused, kes said atsetüülsalitsüülhapet või atsetüülsalitsüülhappe ja klopidogreeli kombinatsiooni, teatati ISTH (*International Society on*

Thrombosis and Haemostasis) kriteeriumitele vastava raske verejooksu riski olulisest suurenemisest apiksabaani samaaegsel kasutamisel (5,13% aastas) võrreldes platseeboga (2,04% aastas).

Trombolüütiliste ainete kasutamine ägeda isheemilise insuldi raviks

On väga vähe kogemusi trombolüütiliste ainete kasutamises ägeda isheemilise insuldi raviks patsientidel, kes kasutavad apiksabaani (vt lõik 4.5).

Südameklapiproteesiga patsiendid

Virvendusarütmia või ilma selleta südameklapiproteesiga patsientidel ei ole apiksabaani ohutust ja efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole Apixaban Accord'i kasutamine sellel puhul soovitatav.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOAC), sealhulgas apiksabaan, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardioliipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Operatsioonid ja invasiivsed protseduurid

Apiksabaani manustamine tuleb lõpetada vähemalt 48 tundi enne plaanilist operatsiooni või invasiivseid protseduure, millega kaasneb mõõdukas või suur veritsusrisk. See hõlmab protseduure, mille puhul ei saa välistada kliiniliselt olulise veritsuse võimalust või mille puhul on veritsuse tekkimine vastuvõetamatu.

Apiksabaani manustamine tuleb lõpetada vähemalt 24 tundi enne plaanilist operatsiooni või invasiivset protseduuri, millega kaasneb väike veritsusrisk. See hõlmab protseduure, mille puhul peab igasugune tekkida võiv veritsus olema minimaalne, oma asukohas mitte kriitiline või kergesti kontrollitav.

Kui operatsiooni või invasiivset protseduuri edasi lükata ei õnnestu, tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid, võttes arvesse suurenenud veritsusriski. Veritsusriski tuleb hinnata protseduuri hädavajalikkuse suhtes.

Apiksabaani kasutamist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist operatsiooni jätkata niipea kui võimalik, eeldusel et kliiniline situatsioon seda lubab ja piisav hemostaas on tagatud (kardioversiooni kohta vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellele tehakse kodade virvendusarütmia korral kateeterablatsioon, ei pea ravi Apixaban Accord'iga katkestama (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kasutamise ajutine katkestamine

Kui antikoagulantide, sh Apixaban Accord'i kasutamine katkestatakse aktiivse veritsuse, plaanilise operatsiooni või invasiivse protseduuri tõttu, suureneb patsientidel tromboosioht. Ravis tuleb pause vältida ja kui antikoagulantravi apiksabaaniga on vaja mingil põhjusel ajutiselt katkestada, tuleb ravi uuesti alustada võimalikult kiiresti.

Spinaal-/epiduraalanesteesia või -punktsioon

Neuraksiiaalanesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombemboolsete tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Seda riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Püsiepiduraal- või intratekaalkateeter tuleb eemaldada vähemalt 5 tundi enne apiksabaani esimese annuse manustamist. Risk võib suurened ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete tunnuste ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne

neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktilaks antikoagulante saama.

Puudub apiksabaani kasutamise kliiniline kogemus koos püsiintratekaal- või epiduraalkateetriga. Sellise vajaduse korral ning farmakokineetiliste andmete alusel peab apiksabaani viimase annuse ja kateetri eemaldamise vahele jääma vähemalt 20...30 tundi (st kahekordne ravimi poolväärtusaeg) ning enne kateetri eemaldamist peab vahele jätma vähemalt ühe annuse. Apiksabaani järgmise annuse võib manustada vähemalt 5 tundi pärast kateetri eemaldamist. Nagu kõikide uute antikoagulantravimite puhul, on neuraksiaalblokaadi kasutamise kogemus vähene ning seetõttu peab olema äärmiselt ettevaatlik apiksabaani manustamisel neuraksiaalblokaadi ajal.

Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Apiksabaani ei soovitata kasutada fraktsioneerimata hepariini alternatiivina kopsuembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või võivad vajada trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna apiksabaani ohutus ja efektiivsus ei ole nende kliiniliste haigusseisundite korral tõestatud.

Aktiivse vähkkasvajaga patsiendid

Aktiivse vähkkasvajaga patsientidel võib olla suur risk nii venoosse trombemboolia kui ka veritsuste tekkeks. Apiksabaani kaalumisel SVT või KATE raviks vähkkasvajaga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata kasu ja riske (vt ka lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Piiratud kliinilised andmed näitavad, et apiksabaani plasmakontsentratsioonid on raske neerukahjustusega (kreatiini kiirens 15...29 ml/min) patsientidel suurenenud, mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kiirens 15...29 ml/min) tuleb apiksabaani kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kiirens 15...29 ml/min) ning patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromool/l), mis on seotud vanusega ≥ 80 aastat või kehakaaluga ≤ 60 kg, tuleb kasutada apiksabaani madalamat annust 2,5 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Kuna puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle kreatiini kliirens on < 15 ml/min või kes saavad dialüüsi, ei soovitata apiksabaani nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Kõrge vanus võib suurendada veritsusriski (vt lõik 5.2).

Samuti tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega apiksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni, sest esineb suurem verejooksuohu.

Kehakaal

Väike kehakaal (< 60 kg) võib suurendada veritsusriski (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Apiksabaan on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt olulise verejooksuohuga (vt lõik 4.3).

Ravimit ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Ravimit peab kasutama ettevaatusega kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste A või B) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Uuringus ei osalenud patsiendid, kellel oli suurenenud maksaensüümide aktiivsus ALAT/ASAT $> 2 \times \text{ULN}$ või üldbilirubiin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$. Seetõttu tuleb apiksabaani sellel populatsioonil kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2). Enne apiksabaani kasutamist tuleb osana standardsest kliinilisest hindamisest teha maksafunktsiooni test.

Koostoime tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega

Apixaban Accord'i kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega, nagu asooli-tüüpi seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir). Nende ravimite toimel võib apiksabaani ekspositsioon suurendada kaks korda (vt lõik 4.5) või ka rohkem apiksabaani ekspositsiooni suurendavate täiendavate faktorite (nt raske neerukahjustus) korral.

Koostoime CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega

Apiksabaani kasutamine koos tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepunaürt) võib viia apiksabaani ekspositsiooni vähenemiseni u 50% võrra. Kodade virvendusarütmia patsientide kliinilises uuringus täheldati vähenenud efektiivsust ja suuremat veritsuse riski, kui apiksabaani manustati koos tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega võrreldes apiksabaani kasutamisel eraldi.

Patsientidele, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, kehtivad järgmised soovitusel (vt lõik 4.5):

- apiksabaani tuleb kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral, insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevälvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks;
- SVT ja KATE raviks ei tohi apiksabaani kasutada, sest efektiivsus ei pruugi olla tagatud.

Reieluumurru operatsioon

Kliinilistes uuringutes ei ole apiksabaani uuritud patsientidel, kellele tehakse reieluumurru operatsioon, et hinnata ravimi efektiivsust ja ohutust nendel patsientidel. Seetõttu ei soovitata ravimit nendel patsientidel kasutada.

Laboratoorsed näitajad

Apiksabaani toimemehhanismi põhjal on oodata muutusi hüübimistestides [nt protrombiiniaeg (PT), INR ja aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT)]. Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimistestides täheldatud muutused väikesed ning väga varieeruvad (vt lõik 5.1).

Teave abiainetega kohta

Apixaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Apiksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 ja P-gp inhibiitori ketokonasooliga (400 mg üks kord ööpäevas) viis apiksabaani keskmise AUC 2-kordse ja keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{\max}) 1,6-kordse suurenemiseni.

Apiksabaani kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega nagu asooli-tüüpi seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) (vt lõik 4.4).

Toimeained, mida ei peeta nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevateks inhibiitoriteks (nt amiodaroon, klaritromütsiin, diltiaseem, flukonasool, naprokseen, kinidiin, verapamiil), suurendavad apiksabaani plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt vähemal määral. Apiksabaani annust ei ole vaja muuta koosmanustamisel ravimitega, mis ei ole CYP3A4 ja P-gp tugevad inhibiitorid. Näiteks diltiaseemi (360 mg üks kord ööpäevas) toimel, mida loetakse mõõdukaks CYP3A4 ja nõrgaks P-gp inhibiitoriks, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 1,4 ja 1,3 korda. Naprokseeni (500 mg ühekordse annusena) toimel, mis on P-gp, kuid mitte CYP3A4 inhibiitor, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 1,5 ja 1,6 korda. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) toimel, mis on P-gp inhibiitor ja tugev CYP3A4 inhibiitor, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 1,6 ja 1,3 korda.

CYP3A4 ja P-gp indutseerijad

Apiksabaani samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 ja P-gp indutseerija rifampitsiiniga viis apiksabaani keskmiste AUC ja C_{max} väärtuste vähenemiseni vastavalt ligikaudu 54% ja 42% võrra. Apiksabaani samaaegne kasutamine koos teiste tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepunaürt) võib samuti viia apiksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel ei ole vaja apiksabaani annust muuta, kuid patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, tuleb apiksabaani kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral, insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks.

Apiksabaani ei ole soovitatav kasutada SVT ja KATE raviks patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, sest efektiivsus ei pruugi olla tagatud (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, SSRI-d/SNRI-d ja MSPVA-d

Suurenenud verejooksuohu tõttu on samaaegne ravi teiste antikoagulantidega vastunäidustatud, v.a antikoagulantravi muutmise erijuhtudel, kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annustes, mis on vajalikud avatud tsentraalse venoosse või arteriaalse kateetri säilitamiseks, või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse kodade virvendusarütmia korral tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.3).

Pärast enoksapariini (40 mg ühekordse annusena) ja apiksabaani (5 mg ühekordse annusena) kombineeritud manustamist täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa aktiivsusele.

Apiksabaani manustamisel koos 325 mg atsetüülsalitsüülhappega üks kord ööpäevas ei ilmnunud farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid.

Apiksabaani manustamisel koos klopidoogreeliga (75 mg üks kord ööpäevas) või 75 mg klopidoogreeli ja 162 mg atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga üks kord ööpäevas või koos prasugreeliga (60 mg, seejärel 10 mg üks kord ööpäevas) I faasi uuringutes ei ilmnunud veritsusaja olulist suurenemist ega trombotsüütide agregatsiooni täiendavat inhibeerimist võrreldes antitrombootiliste ravimite manustamisega ilma apiksabaanita. Hüübimistestide tulemuste (PT, INR ja aPTT) suurenemine oli kooskõlas apiksabaani monoterapia puhul täheldatuga.

P-gp inhibiitor naprokseen (500 mg) viis apiksabaani keskmiste AUC ja C_{max} väärtuste suurenemiseni vastavalt 1,5 ja 1,6 korda. Apiksabaaniga seonduvalt täheldati vastavaid tõuse hüübimistestide tulemustes. Pärast apiksabaani ja naprokseeni samaaegset manustamist ei täheldatud muutusi naprokseeni toimes arahhidoonhappe poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile ega veritsusaja kliiniliselt olulist pikenemist.

Nendele leidudele vaatamata võib koos apiksabaaniga manustatavate trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate ravimite korral esineda individuaalselt rohkem väljendunud farmakodünaamiline vastus. Ettevaatlik peab olema apiksabaani manustamisel koos SSRI-de/SNRI-de, MSPVA-de, ASA ja/või P2Y12 inhibiitoritega, sest need ravimid viivad tüüpiliselt veritsusaja pikenemiseni (vt lõik 4.4).

Samaaegse manustamise kohta teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega (nagu GPIIb/IIIa retseptori antagonistid, dipüridamool, dekstraan või sulfiinpüraasoon) või trombolüütiliste ainetega on kogemus piiratud. Kuna need ained suurendavad verejooksu riski, siis nende ravimpreparaatide kasutamine koos apiksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Muu samaaegne ravi

Apiksabaani manustamisel koos atenolooli või famotidiiniga ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid täheldatud. 10 mg apiksabaani manustamisel koos 100 mg atenolooliga puudus kliiniliselt oluline toime apiksabaani farmakokineetikale. Pärast kahe ravimi koosmanustamist olid apiksabaani keskmised AUC ja C_{max} väärtused 15% ja 18% madalamad kui üksinda manustamisel. 10 mg apiksabaani ja 40 mg famotidiini koosmanustamisel puudus toime apiksabaani AUC ja C_{max} väärtustele.

Apiksabaani toime teistele ravimitele

Apiksabaani *in vitro* uuringud ei ole näidanud inhibeerivat toimet CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsusele ($IC_{50} > 45 \mu M$) ning on näidanud nõrka inhibeerivat toimet CYP2C19 aktiivsusele ($IC_{50} > 20 \mu M$) kontsentratsioonide puhul, mis on oluliselt suuremad kui patsientidel täheldatavad maksimaalsed plasmakontsentratsioonid. Kontsentratsioonid kuni $20 \mu M$ ei indutseerinud apiksabaan CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4/5. Seetõttu ei ole apiksabaani toimel oodata nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate samaaegselt manustatavate ravimite metaboolse kliirensi muutust. Apiksabaan ei ole märkimisväärne P-gp inhibiitor.

Allpool kirjeldatud tervete isikutega läbi viidud uuringutes ei muutnud apiksabaan märkimisväärselt digoksiini, naprokseeni ega atenolooli farmakokineetikat.

Digoksiin

Apiksabaani (20 mg üks kord ööpäevas) ja P-gp substraadi digoksiini (0,25 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamine ei muutnud digoksiini AUC või C_{max} väärtusi. Järelikult ei inhibeeri apiksabaan P-gp vahendatud substraadi transporti.

Naprokseen

Apiksabaani (10 mg) ja sageli kasutatava MSPVA naprokseeni (500 mg) ühekordsete annuste koosmanustamisel puudus toime naprokseeni AUC või C_{max} väärtustele.

Atenolool

Apiksabaani (10 mg) ja sageli kasutatava beetablokaatori atenolooli (100 mg) koosmanustamine ei muutnud atenolooli farmakokineetikat.

Aktiivsüsi

Aktiivsöe manustamine vähendab apiksabaani ekspositsiooni (vt lõik 4.9).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Apiksabaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida apiksabaani kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas apiksabaan või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et apiksabaan eritub piima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski imetatavatele lastele.

Imetamise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine apiksabaaniga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Uuringud apiksabaani saanud loomadel ei ole näidanud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Apixaban Accord ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Apiksabaani ohutust on uuritud seitsmes III faasi kliinilises uuringus, kus osales enam kui 21 000 patsienti: enam kui 5000 patsienti osales venoosse trombemboolia ennetamise (VTEp) uuringutes, enam kui 11 000 patsienti osales mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringutes ning enam kui 4000 patsienti osales venoosse trombemboolia ravi (VTET) uuringutes. Ravimi manustamise keskmine kestus oli vastavalt 20 päeva, 1,7 aastat ja 221 päeva (vt lõik 5.1).

Sagedased kõrvaltoimed olid verejooks, kontusioon, ninaverejooks ja hematoom (kõrvaltoimete profiili ja näidustuste lõikes toodud esinemissageduste kohta vt tabel 2).

Venoosse trombemboolia ennetamise (VTEp) uuringutes esines kõrvaltoimeid kokku 11%-l patsientidest, kes said 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas. Apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli apiksabaani vs. enoksapariini uuringutes 10%.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringutes oli apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus apiksabaani vs. varfariini uuringus 24,3% ja apiksabaani vs. atsetüülsalitsüülhappe uuringus 9,6%. Apiksabaani vs. varfariini uuringus oli ISTH kriteeriumitele vastavate apiksabaanist tingitud seedetrakti raskete verejooksude (sealhulgas seedetrakti ülaosa, seedetrakti alaosa ja päraku veritsuse) esinemissagedus 0,76% aastas. ISTH kriteeriumitele vastavate apiksabaanist tingitud raskete silmasiseste verejooksude esinemissagedus oli 0,18% aastas.

Venoosse trombemboolia ravi (VTET) uuringutes oli apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus apiksabaani vs. enoksapariini/varfariini uuringus 15,6% ja apiksabaani vs. platseebo uuringus 13,3% (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimete loetelu

Tabelis 2 on nii venoosse trombemboolia ennetamisel (VTEp), mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia kui ka venoosse trombemboolia ravimisel (VTET) esinenud kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Venoosse trombemboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud plaaniline puusa- või põlveliigese asendamise operatsioon (VTEp)	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)	SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTET)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			

Organsüsteemi klass	Venoosse trombemboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud plaaniline puusa- või põlveliigese asendamise operatsioon (VTEp)	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)	SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTET)
Aneemia	Sage	Sage	Sage
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Ülitundlikkus, allergiline ödem ja anafülaksia	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
Angioödem	Teadmata	Teadmata	Teadmata
<i>Närvsüsteemi häired</i>			
Ajuverejooks [†]	Teadmata	Aeg-ajalt	Harv
<i>Silma kahjustused</i>			
Silma verejooks (sh sidekesta verejooks)	Harv	Sage	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Verejooks, hematoom	Sage	Sage	Sage
Hüpotensioon (sh protseduuriga seotud hüpotensioon)	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Intraabdominaalne verejooks	Teadmata	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
Ninaverejooks	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Veriköha	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Hingamisteede verejooks	Teadmata	Harv	Harv
<i>Seedetrakti häired</i>			
Iiveldus	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hemorroidide veritsus	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Suu verejooks	Teadmata	Aeg-ajalt	Sage
Hematotseesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Pärasooleverejooks, igemete veritsemine	Harv	Sage	Sage
Retroperitoneaalne verejooks	Teadmata	Harv	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Nahalööve	Teadmata	Aeg-ajalt	Sage

Organsüsteemi klass	Venoosse trombemboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud plaaniline puusa- või põlveliigese asendamise operatsioon (VTEp)	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)	SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTET)
Alopeetsia	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Teadmata	Väga harv	Teadmata
Nahavaskuliit	Teadmata	Teadmata	Teadmata
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
Lihashemorraagia	Harv	Harv	Aeg-ajalt
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Hematuuria	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
Ebaharilik vaginaalne verejooks, urogenitaalne verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Verejooks manustamiskohal	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Uuringud</i>			
Peitvere testi positiivne tulemus	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>			
Kontusioon	Sage	Sage	Sage
Protseduurijärgne verejooks (sh protseduurijärgne hematoom, haavaverejooks, veresoone punktsioonikoha hematoom ja kateetri paigalduskoha verejooks), haavaeritis, sisselõikekoha verejooks (sh sisselõikekoha hematoom), operatsiooniga seotud verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Traumaatiline verejooks	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

* Uuringus CV175057 (VTE pikaajaline ennetamine) generaliseerunud sügeluse juhtumeid ei esinenud.

† Termin „ajuverejooks“ hõlmab kõiki intrakraniaalseid või intraspinaalseid verejookse (s.t hemorraagiline insult või putamen, väikeaju, intraventrikulaarsed või subduraalsed verejooksud).

Apiksabaani kasutamine võib olla seotud suurema riskiga varjatud või väljendunud verejooksu tekkeks ükskõik millisest koest või organist, mille tagajärjel võib tekkida posthemorraagiline aneemia. Selle nähud, sümptomid ja raskus varieeruvad sõltuvalt verejooksu lokaliseerimisest ning raskusest või ulatusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Apiksabaani üleannustamise tagajärjel võib suureneda verejooksuohu. Hemorraagiliste komplikatsioonide korral tuleb ravi katkestada ja kindlaks teha verejooksu allikas. Kaaluda tuleb sobiva ravi alustamist, nt kirurgiline hemostaas, värske külmutatud plasma ülekannet või faktor Xa inhibiitorite toimet tühistava aine manustamine.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei kaasnenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid apiksabaani suukaudse manustamisega tervetele isikutele annustes kuni 50 mg ööpäevas 3...7 päeva vältel (25 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul või 50 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul).

Tervetel vabatahtlikel vähendas aktiivsöe manustamine 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani 20 mg annuse suukaudset manustamist apiksabaani kõveraallust pindala (AUC) vastavalt 50% ja 27% võrra ja ei mõjutanud üldset maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}). Apiksabaani keskmine poolväärtusaeg vähenes apiksabaani eraldi manustamisel 13,4 tunnilt vastavalt 5,3 ja 4,9 tunnini, kui aktiivsütt manustati 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani manustamist. Seega võib aktiivsöe manustamine olla kasulik apiksabaani üleannustamise või kogemata toimunud manustamise korral.

Olukordadeks, kus eluohtliku või ravile allumatu verejooksu peatamiseks tuleb antikoagulantide toime tühistada, on saadaval aine, mis tühistab faktor Xa inhibiitorite toime (vt lõik 4.4). Kaaluda võib ka protrombiinikompleksi kontsentratsioonide või rekombinantse faktor VIIa manustamist. Nagu trombiinitekke katses toimunud muutustega tõestati, toimus tervetel isikutel infusiooni lõpus apiksabaani farmakodünaamiliste toimete tühistamine ja ravieelsed väärtused saavutati 4 tunni jooksul pärast 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentratsiooni 30-minutilise infusiooni algust. 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentratsiooni kasutamise kohta verejooksu peatamiseks isikutel, kellele on manustatud apiksabaani, kliinilised kogemused siiski puuduvad. Praegu puudub rekombinantse faktor VIIa kasutamise kogemus apiksabaani saavatel isikutel. Rekombinantse faktor VIIa korduvat manustamist võib kaaluda ja tiitrida sõltuvalt verejooksu paranemisest.

Raskete veritsuste puhul tuleb vastavalt kohalikele võimalustele kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase spetsialistiga.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vähendas hemodialüüs apiksabaani AUC 14% võrra, kui apiksabaani manustati ühekordse 5 mg suukaudse annusena. Seetõttu ei ole apiksabaani üleannustamise korral hemodialüüs tõenäoliselt efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF02

Toimemehhanism

Apiksabaan on tugevatoimeline, suukaudselt manustatav, pöörduva, otsese ja väga selektiivse toimega faktori Xa inhibiitor. Apiksabaan ei vaja tromboosivastaseks toimeks antitrombiin III. Apiksabaan inhibeerib vaba ja hüübega seondunud faktorit Xa ja protrombinaasi aktiivsust. Apiksabaanil ei ole otsest toimet trombotsüütide agregatsioonile, kuid ta pärsib kaudselt trombiini poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni. Faktor Xa inhibeerimise teel väldib apiksabaan trombiini teket ja trombiini arengut. Apiksabaani prekliinilistes loomkatsetes on demonstreeritud antitrombootilist efektiivsust arteriaalse ja veenitromboosi vältimisel annustes, mille puhul säilis hemostaas.

Farmakodünaamilised toimed

Apiksabaani farmakodünaamilised toimed peegeldavad tema toimemehhanismi (FXa inhibeerimine). FXa inhibeerimise tulemusena pikendab apiksabaan hüübimistestides protrombiiniaega (PT), INR-i ja aktiveeritud partiaalselt tromboplastiiniaega (aPTT). Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes

hüübimistestides täheldatavad muutused väikesed ning väga varieeruvad. Neid ei soovitata kasutada apiksabaani farmakodünaamiliste toimete hindamiseks. Trombiiniekke katses vähendas apiksabaan endogeense trombiini potentsiaali, millega mõõdetakse trombiini moodustumist inimese vereplasmas.

Apiksabaanil on ka anti-FXa aktiivsus, mida näitab faktor Xa ensüümi aktiivsuse vähenemine erinevate komertsiaalsete FXa kittidel, kusjuures tulemused erinesid kittide lõikes. Kliinilise uuringu andmed on olemas vaid Rotachrom® hepariini kromogeenses analüüsis. Anti-FXa aktiivsusel on otsene lineaarne seos apiksabaani plasmakontsentratsiooniga, saavutades maksimaalsed väärtused apiksabaani maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajal. Apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-FXa aktiivsuse vaheline seos on apiksabaani laia annusevahemiku lõikes enam-vähem lineaarne.

Allpool on tabelis 3 esitatud prognoositava püsiseisundi plasmatase ja anti-faktor Xa aktiivsus iga näidustuse korral. Patsientidel, kes pärast puusa- või põlveliigese asendusoperatsiooni võtavad VTE ennetamise eesmärgil apiksabaani, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 1,6-kordset kõikumist. Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kes võtavad apiksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 1,7-kordset kõikumist. Patsientidel, kes saavad apiksabaani SVT ja KATE raviks või korduva SVT ja KATE ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 2,2-kordset kõikumist.

Tabel 3. Apiksabaani prognoositav tasakaalukontsentratsiooni ja anti-faktor Xa aktiivsus

	Apiksabaan C_{max} (ng/ml)	Apiksabaan C_{min} (ng/ml)	Apiksabaani anti- faktor Xa aktiivsus, max (RÜ/ml)	Apiksabaani anti- faktor Xa aktiivsus, min (RÜ/ml)
Mediaan [5./95. protsentiil]				
<i>VTE ennetamine: puusa- või põlveliigese plaaniline asendusoperatsioon</i>				
2,5 mg 2 korda ööpäevas	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine: NVAF</i>				
2,5 mg 2 korda ööpäevas*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg 2 korda ööpäevas	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)</i>				
2,5 mg kaks korda ööpäevas	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg kaks korda ööpäevas	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg kaks korda ööpäevas	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Kohandatud annusega populatsioon, mis põhineb ARISTOTLE uuringus 2-l annuse kohandamise kriteeriumil 3-st.

Kuigi ravi apiksabaaniga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist, võib kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist olla kasu erandolukordades, kus apiksabaani ekspositsiooni teadmine võib aidata teha kliinilisi otsuseid, nt üleannustamise või erakorralise operatsiooni puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Venoosse trombemboolia ennetamine (VTEp): plaanilisel puusa- või põlveliigese asendamise operatsioonil

Apiksabaani kliinilise uurimisprogrammi eesmärk oli demonstreerida apiksabaani efektiivsust ja ohutust VTE vältimisel erinevatel täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveliigese asendusoperatsioon. Kahte kesksesse, topeltpimedasse, rahvusvahelisse uuringusse, kus võrreldi kaks korda ööpäevas suu kaudu manustatud 2,5 mg apiksabaani (4236 patsienti) üks kord ööpäevas manustatud 40 mg enoksapariiniga (4228 patsienti), randomiseeriti kokku 8464 patsienti.

Nendest 1262 patsienti (618 apiksabaani grupis) olid 75-aastased või vanemad, 1004 patsienti (499 apiksabaani grupis) väikese kehakaaluga (≤ 60 kg), 1495 patsienti (743 apiksabaani grupis) kehamassiindeksiga ≥ 33 kg/m² ja 415 patsienti (203 apiksabaani grupis) mõõduka neerukahjustusega.

Uuringus ADVANCE-3 osales 5407 patsienti, kellele tehti plaaniline puusaliigese asendusoperatsioon, ning uuringus ADVANCE-2 osales 3057 patsienti, kellele tehti plaaniline põlveliigese asendusoperatsioon. Uuritavad said kas 2,5 mg apiksabaani suukaudselt (p.o.) kaks korda ööpäevas või 40 mg enoksapariini subkutaanselt (s.c.) üks kord ööpäevas. Apiksabaani esimene annus manustati 12...24 tundi pärast operatsiooni, samal ajal kui enoksapariini manustamist alustati 9...15 tundi enne operatsiooni. Nii apiksabaani kui ka enoksapariini manustati 32...38 päeva uuringus ADVANCE-3 ja 10...14 päeva uuringus ADVANCE-2.

Patsientide haiguslugude põhjal esines uuringutes ADVANCE-3 ja ADVANCE-2 osalenutest (8464 patsienti) 46%-l hüpertensioon, 10%-l hüperlipideemia, 9%-l diabeet ja 8%-l koronaartõbi.

Apiksabaani puhul demonstreeriti esmase tulemusnäitaja, milleks oli kõikide VTE/kombineeritud üldsuresumus, ning olulise VTE tulemusnäitaja, milleks oli proksimaalse süvaveenitromboosi (SVT), mittefataalse kopsuemboolia ja VTE-ga seotud surmajuhude kombineeritud näitaja, statistiliselt suuremat vähenemist võrreldes enoksapariiniga nii plaanilise puusa- kui ka põlveliigese asendusoperatsiooni puhul (vt tabel 4).

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused kesketest III faasi uuringutest

Uuring	ADVANCE-3 (puus)			ADVANCE-2 (põlv)		
	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 35 ± 3 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 35 ± 3 p	p- väär- tu s	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 12 ± 2 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 12 ± 2 p	p- väär- tu s
Kõik VTE/erinevatel põhjustel surmajuhud						
Juhtude/uuritavate arv	27/1949	74/1917	< 0,00 01	147/976	243/997	<0,000 1
Esinemissagedus	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Suhteline risk 95% usaldusvahemik	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Oluline VTE						
Juhtude/uuritavate arv	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Esinemissagedus	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Suhteline risk 95% usaldusvahemik	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Ohutuse tulemusnäitajad – raske verejooks (raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude kombineeritud näitaja) ja kõik verejooksud – esinesid sarnase sagedusega 2,5 mg apiksabaaniga ja 40 mg enoksapariiniga ravitud patsientidel (vt tabel 5). Kõik verejooksu kriteeriumid hõlmasid operatsioonikoha verejooksu.

Tabel 5. Verejooksu tulemused kesketest III faasi uuringutest*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 35 ± 3 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 35 ± 3 p	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 12 ± 2 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 12 ± 2 p
Kõik ravitud	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Raviperiood¹				
Raske verejooks	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Surмага lõppenud	0	0	0	0

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 35 ± 3 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 35 ± 3 p	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 12 ± 2 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 12 ± 2 p
Raske + kliiniliselt oluline mitteraske	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Kõik	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Operatsioonijärgne raviperiood²				
Raske verejooks	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Surmaga lõppenud	0	0	0	0
Raske + kliiniliselt oluline mitteraske	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Kõik	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Kõik verejooksu kriteeriumid hõlmasid operatsioonikoha verejooksu

¹ Hõlmab juhtusid, mis tekkisid pärast enoksapariini esimese annuse manustamist (enne operatsiooni)

² Hõlmab juhtusid, mis tekkisid pärast apiksabaani esimese annuse manustamist (pärast operatsiooni)

Kõrvalnähtudena esinenud veritsuste, aneemia ja transaminaaside aktiivsuse kõrvalekallete (nt ALAT-i aktiivsus) juhtude üldarv oli väiksem apiksabaani saanud patsientidel võrrelduna enoksapariini saanutega puusaliigese ja põlveliigese asendusoperatsioonil teise ja kolmanda faasi uuringutes.

Põlveliigese asendusoperatsiooni uuringus diagnoositi ettenähtud raviperioodi jooksul apiksabaani grupis 4 kopsuemboolia juhtu ja enoksapariini grupis mitte ühtegi juhtu. Kopsuemboolia suuremale arvule selgitus puudub.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF)

Kokku randomiseeriti kliiniliste uuringute programmi (ARISTOTLE: apiksabaani vs. varfariini uuring, AVERROES: apiksabaani vs. atsetüülsalitsüülhappe uuring) 23 799 patsienti, sealhulgas 11 927 patsienti, kes randomiseeriti saama apiksabaani. Selle programmiga sooviti näidata apiksabaani tõhusust ja ohutust insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, kellel esineb üks või mitu lisariskitegurit, nagu:

- eelnev insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA);
- vanus ≥ 75 aastat;
- hüpertensioon;
- diabeet;
- sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass ≥ II).

ARISTOTLE uuring

ARISTOTLE uuringus randomiseeriti kokku 18 201 patsienti saama topeltpeimedal menetsul ravi apiksabaaniga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas [või teatud patsientidel (4,7%) annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, vt lõik 4.2] või varfariiniga (eesmärgiks seatud INR-i vahemik 2,0...3,0). Patsiendid said uuritavat toimeainet keskmiselt 20 kuu jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 69,1 aastat, keskmine südame paispuudulikkuse, hüpertensiooni, vanuse > 75 aastat, diabeedi, varasema insuldi või transitoorse isheemilise ataki (TIA) (*congestive heart failure, hypertension, age > 75 years, diabetes, previous stroke or TIA, CHADS₂*) skoor oli 2,1 ja 18,9% patsientidest oli esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk.

Selles uuringus oli apiksabaan varfariinist esmase tulemusnäitaja poolest – (hemorraagilise või isheemilise) insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel – statistiliselt olulisel määral parem (vt tabel 6).

Tabel 6. Efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmiaiga patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9120 n (% aastas)	Varfariin n=9081 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p- väärtus
Insult või süsteemne emboolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorraagiline	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Süsteemne emboolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Patsientidel, kes randomiseeriti saama varfariini, oli terapeutilise vahemiku aja (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2...3) keskmine osakaal 66%.

Näidati, et võrreldes varfariiniga vähendas apiksabaan insuldi ja süsteemse emboolia esinemist keskuse erinevate TTR-i tasemetel arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani riskitiheduste suhe varfariiniga võrreldes 0,73 (95% usaldusvahemik; 0,38; 1,40).

Põhilisi raske veritsuse ja üldise suremuse sekundaarseid tulemusnäitajaid testiti eelmääratud hierarhilise testimisstrateegia abil, et kontrollida uuringu üldist 1. tüüpi vea esinemist. Statistiliselt oluline paremus ilmnis ka põhiliste raske veritsuse ja üldise suremuse sekundaarsete tulemusnäitajate põhjal (vt tabel 7). INR-i jälgimise parandamisega osutusid ebaolulisteks apiksabaani puhul (võrreldes varfariiniga) täheldatud kasulikud toimed üldsuremuse vähendamisel.

Tabel 7. Sekundaarsed tulemusnäitajad kodade virvendusarütmiaiga patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9088 n (% aastas)	Varfariin n=9052 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Veritsuse näitajad				
Raske*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Surмага lõppenud	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniaalne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitte raske	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Kõik	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Teised tulemusnäitajad				
Kõik surmaga lõppenud juhud	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Müokardiinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Raske veritsus ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriteeriumite kohaselt.

ARISTOTLE uuringus oli üldine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr apiksabaani puhul 1,8% ja varfariini puhul 2,6%.

Tõhususe näitajad olid eelmääratud alagruppides, sealhulgas CHADS₂ skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva insuldi või transitoorse isheemilise ataki ja diabeedi alusel jaotatuna, kooskõlas primaarsete efektiivsuse tulemustega uuringus osalevas üldpopulatsioonis.

ISTH kriteeriumite kohaselt raskeid seedekulgla verejookse (sealhulgas seedekulgla üla- ja alaosa ning pärasoole verejookse) esines apiksabaani puhul 0,76% aastas ja varfariini puhul 0,86% aastas.

Raskete veritsuste näitajad olid eelmääratud alagruppides, sealhulgas CHADS₂ skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva insuldi või transitoorse isheemilise ataki ja diabeedi alusel jaotatuna, kooskõlas uuringus osalevas üldpopulatsioonis täheldatuga.

AVERROESI uuring

AVERROESI uuringus randomiseeriti kokku 5598 patsienti, keda uurijad pidasid vitamiin K antagonistidel põhineva ravi jaoks sobimatuks, saama ravi apiksabaaniga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas [või teatud patsientidel (6,4%) annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, vt lõik 4.2] või atsetüülsalitsüülhappega. Atsetüülsalitsüülhapet manustati uurija äranägemisel üks kord ööpäevas annuses 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) või 324 mg (6,6%). Patsiendid said uuritavat toimeainet keskmiselt 14 kuu jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 69,9 aastat, keskmine CHADS₂ skoor oli 2,0 ja 13,6% patsientidest oli esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk.

AVERROESI uuringus liigitusid sagedasteks põhjusteks, miks patsiendid ei sobinud kasutama vitamiin K antagonistide, järgmised olukorrad: võimetus/ebatõenäolisus määrata INR-i vajalike intervallide järel (42,6%), patsient keeldus ravist vitamiin K antagonistiga (37,4%), CHADS₂ skoor = 1 ja arst ei soovitanud vitamiin K antagonist (21,3%), patsiendi puhul ei saanud olla kindel, et ta järgib vitamiin K antagonist raviskeemi juhiseid (15,0%), ning raskused / eeldatavad raskused patsiendiga ühenduse võtmisel, kui annust on vaja kiiresti muuta (11,7%).

AVERROES peatati sõltumatu andmejärelvalve komisjoni soovitusel plaanitud varem, sest ilmnesis selged tõendid insuldi ja süsteemse emboolia esinemissageduse vähenemise kohta koos sobiva ohutusprofiiliga.

AVERROESI uuringus oli üldine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr apiksabaani puhul 1,5% ja atsetüülsalitsüülhappe puhul 1,3%.

Selles uuringus oli apiksabaan atsetüülsalitsüülhapest esmase tulemusnäitaja poolest – (hemorraagilise, isheemilise või täpsustamata) insuldi või süsteemse emboolia ennetamisel – statistiliselt olulisel määral parem (vt tabel 8).

Tabel 8. Põhilised efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmiaga patsientidel AVERROESI uuringus

	Apiksabaan n=2807 n (% aastas)	Atsetüül- salitsüülhape n=2791 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Insult või süsteemne emboolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorraagiline	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Süsteemne emboolia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Insult, süsteemne emboolia, müokardiinfarkt või vaskulaarne surm*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Müokardiinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskulaarne surm	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Kõik surmaga lõppenud juhud†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Hinnatud järjestikuse testimise strateegiaga, et kontrollida uuringus üldist I tüüpi vea esinemist.

† Sekundaarne tulemusnäitaja.

Raske veritsuse esinemissageduses ei täheldatud apiksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe vahel statistiliselt olulisi erinevusi (vt tabel 9).

Tabel 9. Veritsusjuhtumid kodade virvendusarütmiaiga patsientidel AVERROESi uuringus

	Apiksabaan n=2798 n (% aastas)	Atsetüül- salitsüülhappe n=2780 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p- väärtus
Raske*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Surmaga lõppenud, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniaalsed, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kõik	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Raske veritsus ISTH kriteeriumite kohaselt.

NVAF-i ja ägeda koronaarsündroomiga (ACS) ja/või perkutaanse koronaarinterventsiooni läbinud (PCI) patsiendid

AUGUSTUSE avatud, randomiseeritud ja kontrolliga 2 × 2 faktoriaalse disainiga uuringus osalesid 4614 NVAF-iga patsienti, kellel oli äge koronaarsündroom (43%) ja/või kes läbisid PCI protseduuri (56%). Kõik patsiendid said tastravi P2Y12 inhibiitoriga (klopidogreeli 90,3%), lähtudes kohalikest ravistandarditest.

Patsiendid randomiseeriti kuni 14 päeva jooksul pärast ägedasse koronaarsündroomi haigestumist ja/või PCI protseduuri kas apiksabaani (5 mg kaks korda ööpäevas [2,5 mg kaks korda ööpäevas juhul, kui kaks või rohkem annuse vähendamise kriteeriumit olid täidetud; 4,2%-le manustati ravimit väiksemas annuses]) või vitamiin K antagonistide rühma ja kas atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Uuritavate keskmine vanus oli 69,9 aastat, 94%-l randomiseeritud patsientidest oli CHA2DS2-VASc-skoor > 2 ja 47%-l patsientidest oli HAS-BLED-skoor > 3. Vitamiin K antagonistide saanud patsientide TTR-i (INR 2...3) osakaal oli 56%, alla TTR-i oldi 32% ajast ja üle TTR-i oldi 12% ajast.

AUGUSTUSE uuringu põhiline eesmärk oli hinnata ohutust, mille esmane tulemusnäitaja oli ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu tekkimise risk. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdluse ohutuse esmane tulemusnäitaja – ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu esinemine 6. kuuks – esines apiksabaani rühmas 241-l (10,5%) uuritaval ja vitamiin K antagonistide rühmas 332-l (14,7%) uuritaval (riskitiheduste suhe = 0,69; 95% usaldusvahemik: 0,58; 0,82; kahepoolne p < 0,0001 mittehalevuse kohta ja p < 0,0001 paremuse kohta). Vitamiin K antagonistide saanud patsientide rühma kohta TTR-i alamgruppide järgi tehtud lisaanalüüsid näitasid, et suurim verejooksurisk oli seotud TTR-i väikseima kvartiiliga. Apiksabaani ja TTR-i suurima kvartiili rühmades olid sarnased veritsusmäärad.

Atsetüülsalitsüülhappe rühma ja platseeborühma vahelisest võrdlusest nähtub, et ohutuse esmane tulemusnäitaja – ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu esinemine 6. kuuks – ilmnis atsetüülsalitsüülhappe rühmas 367 (16,1%) ja platseeborühmas 204 (9,0%) juhul (riskitiheduste suhe = 1,88; 95% usaldusvahemik: 1,58; 2,23; kahepoolne p < 0,0001).

Täpsemalt tekkis atsetüülsalitsüülhappe rühmas 157-l (13,7%) ja platseeborühmas 84-l (7,4%) apiksabaaniga ravitud patsientidest raske või kliiniliselt oluline mitteraske verejooks. Vitamiin K antagonistiga ravitud patsientidest tekkis raske või kliiniliselt oluline mitteraske verejooks atsetüülsalitsüülhappe rühmas 208-l (18,5%) ja platseeborühmas 122-l (10,8%).

Teisi raviefekte hinnati uuringu teiseste tulemusnäitajatena, kasutades liittulemusnäitajaid. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdlusest nähtus, et surma või taashospitaliseerimise liittulemusnäitaja ilmnis 541-l (23,5%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ja 632-l (27,4%) vitamiin K antagonistiga ravitud patsiendil. Surma või isheemilise sündmuse (insult, müokardi infarkt, stendi tromboos või erakorralise revaskularisatsiooni vajadus) liittulemusnäitaja ilmnis 170-l (7,4%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ja 182-l (7,9%) vitamiin K antagonistiga ravitud patsiendil.

Atsetüülsalitsüülhappe ja platseebo rühma võrdlusest nähtus, et surma või taashospitaliseerimise liitlumisnäitaja ilmnis 604-l (26,2%) atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsiendil ja 569-l (24,7%) platseebot saanud patsiendil. Surma või isheemilise sündmuse (insult, müokardi infarkt, stendi tromboos või erakorralise revaskularisatsiooni vajadus) liitlumisnäitaja ilmnis 163-l (7,1%) atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsiendil ja 189-l (8,2%) platseebot saanud patsiendil.

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Avatud, mitmekeskuselises uuringus EMANATE osales 1500 patsienti, kes ei olnud varem suukaudset antikoagulantravi saanud või kelle eelnev ravi oli kestnud vähem kui 48 tundi, ja kellel oli NVAF-i tõttu kavas plaaniline kardioversioon. Patsiendid randomiseeriti kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamiseks suhtes 1 : 1 apiksabaani- või hepariini- ja/või VKA-rühma. Elektriline ja/või farmakoloogiline kardioversioon tehti pärast vähemalt viie apiksabaani annuse 5 mg kaks korda ööpäevas (või valitud patsientidel 2,5 mg kaks korda ööpäevas [vt lõik 4.2]) manustamist või vähemalt kahe tunni möödumisel 10 mg küllastusannuse (või valitud patsientidel 5 mg [vt lõik 4.2]) manustamisest, juhul kui kardioversioon tuli teha varem. Apiksabaani rühmas said 342 patsienti küllastusannuse (331 patsienti said 10 mg annuse ja 11 patsienti 5 mg annuse).

Apiksabaani rühmas insulite ei esinenud (0%) (n = 753); hepariini- ja/või VKA-rühmas oli kuus insuldijuhtu (0,80%) (n = 747; suhteline risk 0,00; 95% usaldusvahemik 0,00; 0,64). Apiksabaani rühmas registreeriti kaks mis tahes põhjusega surmajuhtumit (0,27%); hepariini- ja/või VKA-rühmas suri üks patsient (0,13%). Süsteemse emboolia juhtudest ei teatatud.

Apiksabaani rühmas registreeriti kolm rasket verejooksu (0,41%) ja 11 kliiniliselt olulist, mitterasket verejooksu (1,50%); hepariini- ja/või VKA- rühmas olid need näitajad vastavalt kuus (0,83%) ja 13 (1,80%).

See eksploratiivne uuring näitas apiksabaani ning hepariini ja/või VKA ravirühmas võrreldavaid efektiivsuse ja ohutusalaseid tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)

Kliiniline uurimisprogramm (AMPLIFY: apiksabaan vs. enoksapariin/varfariin, AMPLIFY-EXT: apiksabaan vs. platseebo) töötati välja eesmärgiga tõendada apiksabaani efektiivsust ja ohutust SVT ja/või KATE ravis (AMPLIFY) ning pikaajalises ravis korduva SVT ja/või KATE ennetamiseks pärast 6...12 kuu pikkust SVT ja/või KATE ravi antikoagulandiga (AMPLIFY-EXT). Mõlemad uuringud olid randomiseeritud, paralleelrühmadega, topeltpimedad ja rahvusvahelised ning neisse kaasati sümptomaatilise proksimaalse SVT-ga või sümptomaatilise KATE-ga patsiendid. Kõiki peamisi ohutuse ja efektiivsuse tulemusnäitajaid hindas sõltumatu komitee, mille liikmetele kohaldus pimemenetlus.

AMPLIFY UURING

AMPLIFY uuringus osales kokku 5395 patsienti, kes randomiseeriti ravirühma, mis sai 10 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas seitsme päeva jooksul ja seejärel 5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas kuue kuu jooksul, või rühma, mis sai enoksapariini 1 mg/kg subkutaanselt kaks korda ööpäevas vähemalt viie päeva jooksul (kuni INR oli ≥ 2) ja kuue kuu jooksul suukaudselt varfariini (eesmärgiks seatud INR-i vahemik 2,0...3,0).

Keskmine vanus oli 56,9 aastat ning randomiseeritud patsientidest 89,8%-l esines esilekutsumata venoosse trombemboolia sümptomeid.

Patsientidel, kes randomiseeriti saama varfariini, oli terapeutilise vahemiku aja (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0...3,0) keskmine osakaal 60,9. Apiksabaan vähendas korduvat sümptomaatilist venoosset trombembooliat või venoosse trombembooliaga seotud surmajuhte keskuse erinevate TTR-i tasemete arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani suhteline risk enoksapariini/varfariiniga võrreldes 0,79 (95% usaldusvahemik; 0,39; 1,61).

Uuringus ei olnud apiksabaan korduva sümptomaatilise venoosse trombemboolia (surmaga mittelõppenud SVT või surmaga mittelõppenud KATE) või venoosse trombembooliaga seotud

surmajuhtude kombineeritud esmase tulemusnäitaja alusel enoksapariinist/varfariinist madalama efektiivsusega (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY uuringus

	Apiksabaan n=2609 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2635 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)
VTE või VTE-ga seotud surmajuhud	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
SVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
KATE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-ga seotud surmajuhud	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE või erinevate põhjustega surmajuhud	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE või südame-veresoonkonnaga seotud surmajuhud	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-ga seotud surmajuhud või raske verejooks	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Enoksapariini/varfariiniga võrreldes mittemadalama efektiivsusega (p-väärtus <0,0001)

Apiksabaani efektiivsusnäitajad venoosse trombemboolia esmasel ravil olid sarnased patsientidel, kes said ravi KATE tõttu [suhteline risk 0,9; 95% usaldusvahemik (0,5; 1,6)] või SVT tõttu [suhteline risk 0,8; 95% usaldusvahemik (0,5; 1,3)]. Efektiivsusnäitajad olid alarühmade (sh vanus, sugu, kehamassiindeks, neerufunktsioon, kopsuemboolia indeks, süvaveenitrombi asukoht ja parenteraalse hepariini varasem kasutamine) lõikes üldjuhul sarnased.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooks. Uuringus oli apiksabaan esmase ohutuse tulemusnäitaja osas enoksapariinist/varfariinist statistiliselt oluliselt parem [suhteline risk 0,31; 95% usaldusvahemik (0,17; 0,55), p-väärtus < 0,0001] (vt tabel 11).

Tabel 11. Verejooksu tulemused AMPLIFY uuringus

	Apiksabaan n=2676 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2689 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)
Raske	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Kerge	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Kõik	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Hinnanguliselt oli mis tahes anatoomilises piirkonnas esinevate raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude esinemissagedus apiksabaani rühmas enoksapariini/varfariini rühmaga võrreldes üldiselt väiksem. ISTH kriteeriumitele vastavat seedetrakti rasket verejooksu esines kuuel (0,2%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ning seitsmeteistkümnel (0,6%) enoksapariini/varfariiniga ravitud patsiendil.

AMPLIFY-EXT UURING

AMPLIFY-EXT uuringus osales kokku 2482 patsienti, kes randomiseeriti ravirühma, mis sai 2,5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas, 5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas või platseebot 12 kuu jooksul pärast 6 kuni 12 kuud kestnud esmase antikoagulantravi lõpetamist. Neist patsientidest 836 (33,7%) osales enne AMPLIFY-EXT uuringuga liitumist AMPLIFY uuringus.

Keskmine vanus oli 56,7 aastat ning randomiseeritud patsientidest 91,7%-l esines esilekutsumata venoosse trombemboolia sümptomeid.

Uuringus olid apiksabaani mõlemad annused sümptomaatilise, korduva venoosse trombemboolia (surmaga mittelõppenud SVT või surmaga mittelõppenud KATE) või erinevate põhjustega surmajuhude esmase tulemusnäitaja alusel platseebost statistiliselt oluliselt paremad (vt tabel 12).

Tabel 12. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY-EXT uuringus

	Apiksabaan 2,5 mg (n=840)	Apiksabaan 5 mg (n=813)	Platseebo (n=829)	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	
				Apiksabaan 2,5 mg vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg vs. platseebo
	n (%)				
Korduv VTE või erinevate põhjustega surmajuhud	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
SVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
KATE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Kõik surmajuhud	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Korduv VTE või VTE-ga seotud surmajuhud	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Korduv VTE või südame- veresoone- võrguga seotud surmajuhud	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Surmaga mittelõppenud SVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Surmaga mittelõppenud KATE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-ga seotud surmajuhud	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-väärtus < 0,0001

* Nende patsientide korral, kelle koondtulemusnäitaja hõlmas rohkem kui ühte juhtumit, teatati vaid esimesest juhtumist (kui uuringus osalejatel tekkis näiteks nii SVT kui ka KATE, siis teatati vaid SVT-st)

† Üksikutele patsientidele võis esineda rohkem kui üks seisund ja nad võivad olla esindatud mõlemas klassifikatsioonis

Apiksabaani efektiivsus korduva venoosse trombemboolia ennetamisel püsis alarühmade (sh vanus, sugu, kehamassiindeks ja neerufunktsioon) lõikes.

Esmase ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooks raviperioodil. Uuringus ei olnud raske verejooksu esinemissagedus apiksabaani kummagi annuse rühmas platseebo rühmast statistiliselt erinev. Raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude, kergete verejooksude ja kõigi verejooksude esinemissageduses ei olnud apiksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud ravirühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi (vt tabel 13).

Tabel 13. Verejooksu tulemused AMPLIFY-EXT uuringus

	Apiksabaan	Apiksabaan	Platseebo	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	
	2,5 mg (n=840)	5 mg (n=811)	(n=826)	Apiksabaan 2,5 mg vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg vs. platseebo
	n (%)				
Raske	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Kerge	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kõik	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

ISTH kriteeriumitele vastav seedetrakti raske verejooks esines ühel (0,1%) patsiendil, kes sai 5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas, mitte ühelgi patsiendist, kes said 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas, ja ühel (0,1%) platseeborühma kuulunud patsiendil.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Apixaban Accord'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta venoosse ja arteriaalse emboolia ning tromboosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kuni 10 mg annuste puhul on apiksabaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50%. Apiksabaan imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. 10 mg annuse manustamine koos toiduga ei mõjuta apiksabaani AUC või C_{max} väärtusi. Apiksabaani võib võtta koos toiduga või ilma.

Kuni 10 mg suukaudsete annuste puhul on apiksabaanil lineaarne farmakokineetika, ekspositsioon suureneb proportsionaalselt annusega. 25 mg ja suuremate annuste puhul väheneb apiksabaani aeglustunud lahustumise tõttu imendumine ja biosaadavus. Apiksabaani ekspositsiooni näitajad varieeruvad vähesel või keskmisel määral, mida näitab individuaalne ja uuritavate vaheline varieeruvus vastavalt ~20% CV ja ~30% CV.

Pärast 10 mg apiksabaani suukaudset manustamist 2 purustatud 5 mg tabletina, mis olid suspendeeritud 30 ml vees, oli saavutatud kontsentratsioon võrreldav kontsentratsiooniga pärast 2 terve 5 mg tableti manustamist. Pärast 10 mg apiksabaani suukaudset manustamist 2 purustatud 5 mg tabletina 30 g õunapüreega saavutatud C_{max} ja AUC olid vastavalt 21% ja 16% väiksemad kui 2 terve 5 mg tableti manustamisel. Kontsentratsiooni vähenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Pärast purustatud 5 mg apiksabaani tableti, mis oli suspendeeritud 60 ml 5% glükoosi vesilahuses, manustamist nasogastraalsondi kaudu oli kontsentratsioon sarnane kontsentratsiooniga, mida täheldati teistes kliinilistes uuringutes, milles tervetele uuringus osalejatele manustati ühekordse suukaudse annusena 5 mg apiksabaani tablett.

Võttes arvesse apiksabaani prognoositavat, annusega proportsionaalset farmakokineetilist profiili, on selle biosaadavuse kohta läbiviidud uuringutest saadud tulemused kohaldatavad apiksabaani väiksemate annuste suhtes.

Jaotumine

Inimestel on ravimi seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 87%. Jaotusruumala (V_{ss}) on ligikaudu 21 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Apiksabaani on mitu eliminatsiooniteed. Inimesele manustatud apiksabaani annusest ligikaudu 25% eritub metaboliitidena, millest enamus eritub roojaga. Apiksabaani eritumine neerude kaudu moodustab ligikaudu 27% kogukliirensist. Kliinilistes ja mittekliinilistes uuringutes on täheldatud täiendavat eritumist vastavalt sapi kaudu ja otsest eritumist soolestikust.

Apiksabaani kogukliirens on ligikaudu 3,3 l/t ja poolväärtusaeg ligikaudu 12 tundi.

Biotransformatsioon toimub põhiliselt O-demetüülimise ja 3-oksopiperidinüülühma hüdroksüülimise teel. Apiksabaan metaboliseerub peamiselt CYP3A4/5 ning vähesel määral CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2J2 kaudu. Muutumatu kujul apiksabaan on põhiline toimeainega seotud komponent inimese vereplasmas, aktiivsed tsirkuleerivad metaboliidid puuduvad. Apiksabaan on transportvalkude, P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat.

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65-aastased) olid plasmakontsentratsioonid kõrgemad kui noorematel patsientidel; keskmised AUC väärtused olid ligikaudu 32% kõrgemad, C_{max} oli sarnane.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretel puudus mõju apiksabaani maksimaalsele kontsentratsioonile. Apiksabaani ekspositsiooni suurenemine oli korrelatsioonis neerufunktsiooni vähenemisega, mida hinnati mõõdetud kreatiniini kliirensi järgi. Kerge (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min), keskmise raskusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustuse korral suurenes apiksabaani kõveraalne pindala (AUC) vastavalt 16, 29 ja 44% võrreldes isikutega, kellel oli normaalne kreatiniini kliirens. Neerukahjustusel puudus väljendunud toime apiksabaani plasmakontsentratsioonile ja anti-FXa aktiivsuse vahelisele seosele.

Vahetult pärast hemodialüüsi manustatud ühekordse apiksabaani 5 mg annusega suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel apiksabaani AUC 36% võrra võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide näitudega. Kaks tundi pärast ühekordse 5 mg apiksabaani annuse manustamist alustatud hemodialüüsiga vähenes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel apiksabaani AUC 14% võrra, mis vastab apiksabaani dialüüsi kliirensile 18 ml/min. Seetõttu ei ole apiksabaani üleannustamise korral hemodialüüs tõenäoliselt efektiivne.

Maksakahjustus

Uuringus, kus võrreldi kaheksat kerge maksakahjustusega [Child-Pugh A skoor 5 (n=6) ja skoor 6 (n=2)] ja kaheksat keskmise raskusega maksakahjustusega [Child-Pugh B skoor 7 (n=6) ja skoor 8 (n=2)] isikut 16 terve kontrollisikuga, ei olnud maksakahjustusega isikutel 5 mg apiksabaani ühekordse annuse farmakokineetika ja farmakodünaamika muutunud. Anti-faktor Xa aktiivsuse ja INR-i muutused olid võrreldavad kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel ja tervel isikutel.

Sugu

Naistel oli apiksabaani ekspositsioon ligikaudu 18% suurem kui meestel.

Etniline kuuluvus ja rass

I faasi uuringutest saadud andmed ei näidanud apiksabaani farmakokineetika tuvastatavat erinevust valge nahavärviga, Aasia päritolu ja mustanahaliste isikute vahel. Leiud populatsiooni farmakokineetilistest analüüsist patsientidel, kes said apiksabaani, olid üldiselt kooskõlas I faasi tulemustega.

Kehakaal

Võrreldes apiksabaani ekspositsiooniga 65...85 kg kaaluvatel isikutel, oli kehakaal > 120 kg seotud ligikaudu 30% madalama ekspositsiooniga ning kehakaal < 50 kg ligikaudu 30% kõrgema

ekspositsiooniga.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Farmakokineetika/farmakodünaamika (PK/PD) suhet apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja mitmete PD tulemusnäitajate (anti-FXa aktiivsus, INR, PT, aPTT) vahel on hinnatud pärast väga erinevate annuste (0,5...50 mg) manustamist. Apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-faktor Xa aktiivsuse vahelist suhet kirjeldati kõige paremini lineaarse mudeli järgi. Patsientidel täheldatud PK/PD suhe oli kooskõlas tervetel isikutel kindlaks tehtuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, fertiilsuse ja embrüo-loote arengu ning juveniilse toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes olid kõige suuremad toimed need, mis olid seotud apiksabaani farmakodünaamilise toimega vere koagulatsiooninäitajatele. Toksilisuse uuringutes leiti kas vähene või ilma suurenemiseta toime verejooksudele. Arvestades mittekliinilises uuringus kasutatud liikide väiksemat tundlikkust võrrelduna inimesega tuleb nende tulemuste ekstrapoleerimisse inimesele suhtuda ettevaatusega.

Rottidel leiti kõrge ravimisisalduse suhe piimas/emaslooma plasmas (C_{max} ligikaudu 8, AUC ligikaudu 30), võimaliku aktiivse transpordi tõttu piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ja 168 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüpropüleenist keermestatud lastekindla korgiga HDPE-pudel sisaldab 60, 100, 168, 180, 200 ja 1000 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg apiksabaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 103,95 mg laktoosi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosa, ovaalsed, ligikaudu 9,8 mm pikkune ja 5,2 mm laiune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „IU2” ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (*non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) koos ühe või mitme riskiteguriga, milleks on eelnev insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA); vanus ≥ 75 aastat; hüpertensioon; diabeet; sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass \geq II).

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF)

Apiksabaani soovitatav annus on 5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Annuse vähendamine

Apiksabaani soovitatav annus on 2,5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas patsientidele, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja vähemalt kaks järgnevatest tunnustest: vanus ≥ 80 aastat, kehakaal ≤ 60 kg või seerumi kreatiniinisaldus $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromool/l).

Ravi peab olema pikaegne.

SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)

Apiksabaani soovitatav annus ägeda SVT ja KATE raviks on suukaudselt 10 mg kaks korda ööpäevas esimese seitsme päeva jooksul ning edaspidi suukaudselt 5 mg kaks korda ööpäevas. Kehtivate ravijuhendite kohaselt tuleb lühiajalise (vähemalt kolmekuulise) ravi määramisel võtta arvesse ajutisi riskitegureid (nt hiljutine operatsioon, trauma, liikumisvõimetus).

Apiksabaani soovitatav annus korduva SVT ja KATE ennetamiseks on suukaudselt 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui näidustatud on korduva SVT ja KATE ennetamine, tuleb annuse 2,5 mg kaks korda

ööpäevas võtmist alustada pärast kuuekuulist ravi apiksabaani 5 mg annusega kaks korda ööpäevas või mõne teise antikoagulandiga, nagu on kirjeldatud allpool toodud tabelis 1 (vt ka lõik 5.1).

Tabel 1. Annustamissoovitused (VTET)

	Annustamisskeem	Maksimaalne ööpäevane annus
SVT või KATE ravi	10 mg kaks korda ööpäevas esimese seitsme päeva jooksul	20 mg
	Seejärel 5 mg kaks korda ööpäevas	10 mg
Korduva SVT ja/või KATE ennetamine pärast SVT või KATE kuuekuulise ravi lõpetamist	2,5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg

Ravi kogukestus tuleb määrata kindlaks individuaalselt pärast ravimi kasu ja verejooksu riski suhte põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui annus on jäänud manustamata, peab patsient Apixaban Accord'i võtma otsekohe ning seejärel jätkama ravimi manustamist kaks korda ööpäevas nagu varem.

Ravi muutmine

Parenteraalsetelt antikoagulantidelt võib Apixaban Accord'ile (ja vastupidi) üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal (vt lõik 4.5). Mainitud ravimeid ei tohi samaaegselt manustada.

Üleminek vitamiin K antagonistide (VKA) kasutamisel Apixaban Accord'ile

Kui patsient läheb vitamiin K antagonistide (VKA) kasutamisel üle Apixaban Accord'ile, tuleb varfariini või teise VKA kasutamine lõpetada ja Apixaban Accord'i kasutamist alustada, kui rahvusvaheline normitud suhe (*international normalised ratio*, INR) on < 2.

Üleminek Apixaban Accord'i kasutamisel vitamiin K antagonistidele (VKA)

Kui patsient viiakse Apixaban Accord'i kasutamisel üle ravile vitamiin K antagonistiga, tuleb Apixaban Accord'i manustamist jätkata vähemalt 2 päeva pärast vitamiin K antagonistiga ravi alustamist. Pärast kahepäevast Apixaban Accord'i manustamist koos vitamiin K antagonistiga tuleb enne järgmise Apixaban Accord'i annuse manustamiseks ettenähtud aega määrata INR. Apixaban Accord'i manustamist koos vitamiin K antagonistiga tuleb jätkata kuni INR on ≥ 2 .

Eakad

VTET ja VTET – annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NVAF – annuse muutmine ei ole vajalik, välja arvatud juhul, kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2, „Annuse vähendamine“).

Neerukahjustus

Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele kehtivad järgmised soovitused:

- SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTET) ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2);

- insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja kelle seerumi kreatiniin on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromool/l) seoses vanusega ≥ 80 aasta või kehakaaluga ≤ 60 kg, tuleb annust vähendada ülalkirjeldatu kohaselt. Teiste annuse vähendamise kriteeriumide (vanus, kehakaal) puudumisel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) patsientidele kehtivad järgmised soovitused (vt lõigud 4.4 ja 5.2):

- apiksabaani tuleb kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTET);

- mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga (NVAF) patsientidel insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks tuleb kasutada apiksabaani madalamat annust 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

Kuna puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min või kes saavad dialüüsi, ei soovitata apiksabaani nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Apixaban Accord on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt olulise verejooksuohuga (vt lõik 4.3).

Ravimit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Ravimit peab kasutama ettevaatusega kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste A või B). Kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiendid, kellel oli kõrgeenenud maksaensüümidealaniini aminotransferaasi (ALAT) / aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus > 2 x kõrgem normivahemiku ülempiirist või üldbilirubiini sisaldus $\geq 1,5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist. Seetõttu peab Apixaban Accord'i nendel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Enne Apixaban Accord'i kasutamist tuleb teha maksafunktsiooni test.

Kehakaal

VTET – annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NVAF – annuse muutmine ei ole vajalik, välja arvatud juhul, kui patsiendi näitajad vastavad annuse alandamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2, *Annuse vähendamine*).

Sugu

Annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kateeterablatsioonile suunatud patsiendid (NVAF)

Patsiendid, kellele tehakse kateeterablatsioon, võivad jätkata ravi apiksabaaniga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Ravi apiksabaaniga võib alustada või jätkata kardioversiooni vajavatel NVAF-patsientidel.

Varem antikoagulantravi mitte saanud patsientide puhul tuleb kehtivate ravijuhiste kohaselt kaaluda enne kardioversiooni vasaku koja trombi välistamist piltuuringuga (nt transösofageaalne ehokardiograafia (*transesophageal echocardiography*, TEE) või kompuutertomograafia (KT) uuring).

Apiksabaaniga ravi alustavate patsientide puhul tuleb enne kardioversiooni manustada piisava antikoagulatsiooni tagamiseks 5 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 2,5 päeva (5 üksikannust) (vt lõik 5.1). Kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise tingimustele, tuleb annust vähendada ja manustada 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas vähemalt 2,5 päeva (5 üksikannust) (vt lõigud *Annuse vähendamine* ja *Neerukahjustus* ülalpool).

Kui kardioversioon tuleb teha enne viie annuse apiksabaani manustamist, tuleb ravi alustada 10 mg küllastusannusega ning seejärel jätkata 5 mg annusega kaks korda ööpäevas. Kui patsient vastab annuse vähendamise tingimustele (vt lõigud *Annuse vähendamine* ja *Neerukahjustus* ülalpool), tuleb

küllastusannusena manustada 5 mg ravimit ning seejärel jätkata 2,5 mg annusega kaks korda ööpäevas. Küllastusannus tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne kardioversiooni (vt lõik 5.1).

Kõigil patsientidel, kellele tehakse kardioversioon, tuleb enne kardioversiooni alustamist veenduda, et patsient on võtnud apiksabaani vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kohta kehtivate juhenditega.

NVAF-i ja ägeda koronaarsündroomiga (acute coronary syndrome, ACS) ja/või perkutaanse koronaarinterventsiooni läbinud (percutaneous coronary intervention, PCI) patsiendid

Apiksabaani kasutamise kohta NVAF-iga patsientidele soovitatavas annuses on piiratud ravikogemus, kui apiksabaani kasutatakse ägeda koronaarsündroomiga patsientidel ja/või PCI läbinud patsientidel hemostaasi saavutamise järel kombinatsioonis antiagregantraviga (vt lõigud 4.4, 5.1).

Lapsed

Apixaban Accord'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Apixaban Accord tuleb neelata koos veega, kas koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kes ei ole võimelised tablette tervena alla neelama, võib Apixaban Accord'i tabletid purustada ja suspendeerida vees või 5% glükoosi vesilahuses või õunamahlas või segada õunapüreega ja manustada kohe suu kaudu (vt lõik 5.2). Samuti võib Apixaban Accord'i tabletid purustada ja suspendeerida 60 ml vees või 5% glükoosi vesilahuses ja manustada kohe nasogastraalsondi kaudu (vt lõik 5.2).

Purustatud Apixaban Accord'i tabletid on vees, 5% glükoosi vesilahuses, õunamahlas ja õunapürees stabiilsed kuni 4 tundi.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Kliiniliselt oluline äge verejooks.
- Maksahaigus, millega on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt oluline verejooksuht (vt lõik 5.2).
- Haiguskolle või seisund, mis võib olla raske veritsuse oluliseks riskifaktoriks. Siia kuuluvad olemasolev või hiljuti esinenud seedekulgla haavand, suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvujate olemasolu, hiljuti esinenud aju- või seljaaju vigastus, hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon, hiljuti esinenud intrakraniaalne verejooks, teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid, arteriovenoossed väärarendid, vaskulaarsed aneurüsmid või rasked intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed häired.
- Samaaegne ravi mõne teise antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariinid, madala molekulmassiga hepariinid (nt enoksapariin, daltepariin), hepariini derivaadid (nt fondapariinuks), suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, dabigatraan), välja arvatud erijuhul, kui muudetakse antikoagulantravi (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annustes, mis on vajalikud avatud tsentraalse venoosse või arteriaalse kateetri säilitamiseks või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse kodade virvendusarütmia korral tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksuht

Sarnaselt teiste antikoagulantidega tuleb apiksabaani saavaid patsiente hoolikalt jälgida verejooksunähtude suhtes. Ravimit on soovitatav ettevaatusega kasutada haigusseisundite korral, millega kaasneb suurenenud verejooksuht. Raske verejooksu tekkimisel tuleb apiksabaani manustamine lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Kuigi ravi apiksabaaniga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist, võib kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist olla kasu erandolukordades, kus apiksabaani ekspositsiooni teadmine võib aidata teha kliinilisi otsuseid, nt üleannustamise või erakorralise operatsiooni puhul (vt lõik 5.1).

Saadaval on aine, mis tühistab apiksabaani anti-faktor Xa aktiivsuse.

Koostoime teiste hemostaasi mõjutavate ravimitega

Suurenenud veritsusohu tõttu on samaaegne ravi teiste antikoagulantidega vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Apiksabaani samaaegne kasutamine antitrombootiliste ravimitega suurendab veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatlik peab olema juhul, kui patsiendid saavad samal ajal ravi selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d), serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI-d) või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhappega.

Pärast operatsiooni ei ole teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite samaaegne kasutamine koos apiksabaaniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientide puhul, kellel esineb kodade virvendusarütmia ja kelle seisund nõuab ühe või kahe preparaadiga antitrombootilist ravi, tuleb enne selle ravi kombineerimist Apixaban Accord'iga võimalikke kasulikke toimeid ja riske hoolikalt hinnata.

Kodade virvendusarütmia patsientidel tehtud kliinilises uuringus suurendas atsetüülsalitsüülhappe samaaegne kasutamine apiksabaani kasutamisel täheldatud raskete veritsuste riski 1,8%-lt aastas 3,4%-ni aastas ja varfariini kasutamisel 2,7%-lt aastas 4,6%-ni aastas. Selles kliinilises uuringus kasutati kahe preparaadiga antitrombootilist ravi harva (2,1%) (vt lõik 5.1).

Uuringus osalesid kodade virvendusarütmia ja ägeda koronaarsündroomiga patsiendid ja/või PCI läbinud patsiendid, keda plaaniti 6 kuu jooksul ravida P2Y12 inhibiitoriga kas koos atsetüülsalitsüülhappega või ilma ning suukaudse antikoagulandiga (apiksabaan või vitamiin K antagonist). Atsetüülsalitsüülhappe samaaegne kasutamine suurendas ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu riski apiksabaaniga ravitud uuritavate seas 16,4%-lt aastas 33,1%-ni aastas (vt lõik 5.1).

Kliinilises uuringus suure riskiga ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellel esinesid mitmed südamega seotud ja mitteseotud kaasuvad haigused, kes said atsetüülsalitsüülhapet või atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeli kombinatsiooni, teatati ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriteeriumitele vastava raske verejooksu riski olulisest suurenemisest apiksabaani samaaegsel kasutamisel (5,13% aastas) võrreldes platseeboga (2,04% aastas).

Trombolüütiliste ainete kasutamine ägeda isheemilise insuldi raviks

On väga vähe kogemusi trombolüütiliste ainete kasutamises ägeda isheemilise insuldi raviks patsientidel, kes kasutavad apiksabaani (vt lõik 4.5).

Südameklapiproteesiga patsiendid

Virvendusarütmia või ilma selleta südameklapiproteesiga patsientidel ei ole apiksabaani ohutust ja efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole apiksabaani kasutamine sellel puhul soovitatav.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOAC), sealhulgas apiksabaan, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Operatsioonid ja invasiivsed protseduurid

Apiksabaani manustamine tuleb lõpetada vähemalt 48 tundi enne plaanilist operatsiooni või invasiivset protseduuri, millega kaasneb mõõdukas või suur veritsusrisk. See hõlmab protseduure, mille puhul ei saa välistada kliiniliselt olulise veritsuse võimalust või mille puhul on veritsuse tekkimine vastuvõetamatu.

Apiksabaani manustamine tuleb lõpetada vähemalt 24 tundi enne plaanilist operatsiooni või invasiivset protseduuri, millega kaasneb väike veritsusrisk. See hõlmab protseduure, mille puhul peab igasugune tekkida võiv veritsus olema minimaalne, oma asukohas mittekriitiline või kergesti kontrollitav.

Kui operatsiooni või invasiivset protseduuri edasi lükata ei õnnestu, tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid, võttes arvesse suurenenud veritsusriski. Veritsusriski tuleb hinnata protseduuri hädavajalikkuse suhtes.

Apiksabaani kasutamist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist operatsiooni jätkata niipea kui võimalik, eeldusel et kliiniline situatsioon seda lubab ja piisav hemostaas on tagatud (kardioversiooni kohta vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellele tehakse kodade virvendusarütmia korral kateeterablatsioon, ei pea ravi apiksabaaniga katkestama (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kasutamise ajutine katkestamine

Kui antikoagulantide, sh apiksabaani kasutamine katkestatakse aktiivse veritsuse, plaanilise operatsiooni või invasiivse protseduuri tõttu, suureneb patsientidel tromboosioht. Ravis tuleb pause vältida ja kui antikoagulantravi apiksabaaniga on vaja mingil põhjusel ajutiselt katkestada, tuleb ravi uuesti alustada võimalikult kiiresti.

Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Apixaban Accord'i ei soovitata kasutada fraktsioneerimata hepariini alternatiivina kopsuembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või võivad vajada trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna apiksabaani ohutus ja efektiivsus ei ole nende kliiniliste haigusseisundite korral tõestatud.

Aktiivse vähkkasvajaga patsiendid

Aktiivse vähkkasvajaga patsientidel võib olla suur risk nii venoosse trombemboolia kui ka veritsuste tekkeks. Apiksabaani kaalumisel SVT või KATE raviks vähkkasvajaga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata kasu ja riske (vt ka lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Piiratud kliinilised andmed näitavad, et apiksabaani plasmakontsentratsioonid on raske neerukahjustusega (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) patsientidel suurenenud, mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) tuleb apiksabaani kasutada ettevaatusega SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) ning patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromool/l), mis on seotud vanusega ≥ 80 aastat või kehakaaluga ≤ 60 kg, tuleb kasutada apiksabaani madalamat annust 2,5 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Kuna puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min või kes saavad dialüüsi, ei soovitata apiksabaani nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Kõrge vanus võib suurendada veritsusriski (vt lõik 5.2).

Samuti tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega apiksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni, sest esineb suurem verejooksuohu.

Kehakaal

Väike kehakaal (< 60 kg) võib suurendada veritsusriski (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Apiksabaan on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt olulise verejooksuohuga (vt lõik 4.3).

Ravimit ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Ravimit peab kasutama ettevaatusega kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste A või B) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Uuringus ei osalenud patsiendid, kellel oli suurenenud maksaensüümide aktiivsus ALAT/ASAT > 2 x ULN või üldbilirubiin \geq 1,5 x ULN. Seetõttu tuleb apiksabaani sellel populatsioonil kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2). Enne apiksabaani kasutamist tuleb osana standardsest kliinilisest hindamisest teha maksafunktsiooni test.

Koostoime tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega

Apiksabaani kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega, nagu asooli-tüüpi seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir). Nende ravimite toimel võib apiksabaani ekspositsioon suurenedaks kaks korda (vt lõik 4.5) või ka rohkem apiksabaani ekspositsiooni suurendavate täiendavate faktorite (nt raske neerukahjustus) korral.

Koostoime CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega

Apiksabaani kasutamine koos tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepunaürt) võib viia apiksabaani ekspositsiooni vähenemiseni u 50% võrra. Kodade virvendusarütmia patsientide kliinilises uuringus täheldati vähenenud efektiivsust ja suuremat veritsuse riski, kui apiksabaani manustati koos tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega võrreldes apiksabaani kasutamisel eraldi.

Patsientidele, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, kehtivad järgmised soovitusel (vt lõik 4.5):

- apiksabaani tuleb kasutada ettevaatusega insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks;
- SVT ja KATE raviks ei tohi apiksabaani kasutada, sest efektiivsus ei pruugi olla tagatud.

Laboratoorsed näitajad

Apiksabaani toimemehhanismi põhjal on oodata muutusi hüübimistestides [nt protrombiiniaeg (PT), INR ja aktiveeritud osaline protrombiiniaeg (aPTT)]. Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimistestides täheldatud muutused väikesed ning väga varieeruvad (vt lõik 5.1).

Teave abiainetega kohta

Apixaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Apiksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 ja P-gp inhibiitori ketokonasooliga (400 mg üks kord ööpäevas) viis apiksabaani keskmise AUC 2-kordse ja keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) 1,6-kordse suurenemiseni.

Apiksabaani kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega nagu asooli-tüüpi seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) (vt lõik 4.4).

Toimeained, mida ei peeta nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevateks inhibiitoriteks (nt amiodaroon, klaritromütsiin, diltiaseem, flukonasool, naprokseen, kinidiin, verapamiil), suurendavad apiksabaani plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt vähemal määral. Apiksabaani annust ei ole vaja muuta koosmanustamisel ravimitega, mis ei ole CYP3A4 ja P-gp tugevad inhibiitorid. Näiteks diltiaseemi (360 mg üks kord ööpäevas) toimel, mida loetakse mõõdukaks CYP3A4 ja nõrgaks P-gp inhibiitoriks, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 1,4 ja 1,3 korda. Naprokseeni (500 mg ühekordse annusena) toimel, mis on P-gp, kuid mitte CYP3A4 inhibiitor, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 1,5 ja 1,6 korda. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) toimel, mis on P-gp inhibiitor ja tugev CYP3A4 inhibiitor, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 1,6 ja 1,3 korda.

CYP3A4 ja P-gp indutseerijad

Apiksabaani samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 ja P-gp indutseerija rifampitsiiniga viis apiksabaani keskmiste AUC ja C_{max} väärtuste vähenemiseni vastavalt ligikaudu 54% ja 42% võrra. Apiksabaani samaaegne kasutamine koos teiste tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepunaürt) võib samuti viia apiksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel ei ole vaja apiksabaani annust muuta, kuid patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, tuleb apiksabaani kasutada ettevaatusega insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks. Apiksabaani ei ole soovitatav kasutada SVT ja KATE raviks patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, sest efektiivsus ei pruugi olla tagatud (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, SSRI-d/SNRI-d ja MSPVA-d

Suurenenud verejooksuohu tõttu on samaaegne ravi teiste antikoagulantidega vastunäidustatud, v.a antikoagulantravi muutmise erijuhtudel, kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annustes, mis on vajalikud avatud tsentraalse venoosse või arteriaalse kateetri säilitamiseks, või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse kodade virvendusarütmi korral tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.3).

Pärast enoksapariini (40 mg ühekordse annusena) ja apiksabaani (5 mg ühekordse annusena) kombineeritud manustamist täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa aktiivsusele.

Apiksabaani manustamisel koos 325 mg atsetüülsalitsüülhappega üks kord ööpäevas ei ilmnunud farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid.

Apiksabaani manustamisel koos klopidoogreeliga (75 mg üks kord ööpäevas) või 75 mg klopidoogreeli ja 162 mg atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga üks kord ööpäevas või koos prasugreeliga (60 mg seejärel 10 mg üks kord ööpäevas) I faasi uuringutes ei ilmnunud veritsusaja olulist suurenemist ega trombotsüütide agregatsiooni täiendavat inhibeerimist võrreldes antitrombootiliste ravimite manustamisega ilma apiksabaanita. Hüübimistestide tulemuste (PT, INR ja aPTT) suurenemine oli kooskõlas apiksabaani monoterapia puhul täheldatuga.

P-gp inhibiitor naprokseen (500 mg) viis apiksabaani keskmiste AUC ja C_{max} väärtuste suurenemiseni vastavalt 1,5 ja 1,6 korda. Apiksabaaniga seondult täheldati vastavaid tõuse hüübimistestide

tulemustes. Pärast apiksabaani ja naprokseeni samaaegset manustamist ei täheldatud muutusi naprokseeni toimes arahhidoonhappe poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile ega veritsusaja kliiniliselt olulist pikenemist.

Nendele leidudele vaatamata võib koos apiksabaaniga manustatavate trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate ravimite korral esineda individuaalselt rohkem väljendunud farmakodünaamiline vastus. Ettevaatlik peab olema apiksabaani manustamisel koos SSRI-de/SNRI-de, MSPVA-de, ASA ja/või P2Y12 inhibiitoritega, sest need ravimid viivad tüüpiliselt veritsusaja pikenemiseni (vt lõik 4.4).

Samaaegse manustamise kohta teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega (nagu GPIIb/IIIa retseptori antagonistid, dipüridamool, dekstraan või sulfiinpürasoon) või trombolüütiliste ainetega on kogemus piiratud. Kuna need ained suurendavad verejooksu riski, siis nende ravimpreparaatide kasutamine koos apiksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Muu samaaegne ravi

Apiksabaani manustamisel koos atenolooli või famotidiiniga ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid täheldatud. 10 mg apiksabaani manustamisel koos 100 mg atenooliga puudus kliiniliselt oluline toime apiksabaani farmakokineetikale. Pärast kahe ravimi koosmanustamist olid apiksabaani keskmised AUC ja C_{max} väärtused 15% ja 18% madalamad kui üksinda manustamisel. 10 mg apiksabaani ja 40 mg famotidiini koosmanustamisel puudus toime apiksabaani AUC ja C_{max} väärtustele.

Apiksabaani toime teistele ravimitele

Apiksabaani *in vitro* uuringud ei ole näidanud inhibeerivat toimet CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsusele ($IC_{50} > 45 \mu M$) ning on näidanud nõrka inhibeerivat toimet CYP2C19 aktiivsusele ($IC_{50} > 20 \mu M$) kontsentratsioonide puhul, mis on oluliselt suuremad kui patsientidel täheldatavad maksimaalsed plasmakontsentratsioonid. Kontsentratsioonis kuni $20 \mu M$ ei indutseerinud apiksabaan CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4/5. Seetõttu ei ole apiksabaani toimel oodata nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate samaaegselt manustatavate ravimite metaboolse kliirensi muutust. Apiksabaan ei ole märkimisväärne P-gp inhibiitor.

Allpool kirjeldatud tervete isikutega läbi viidud uuringutes ei muutnud apiksabaan märkimisväärselt digoksiini, naprokseeni ega atenolooli farmakokineetikat.

Digoksiin

Apiksabaani (20 mg üks kord ööpäevas) ja P-gp substraadi digoksiini (0,25 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamine ei muutnud digoksiini AUC või C_{max} väärtusi. Järelikult ei inhibeerinud apiksabaan P-gp vahendatud substraadi transporti.

Naprokseen

Apiksabaani (10 mg) ja sageli kasutatava MSPVA naprokseeni (500 mg) ühekordsete annuste koosmanustamisel puudus toime naprokseeni AUC või C_{max} väärtustele.

Atenolool

Apiksabaani (10 mg) ja sageli kasutatava beetablokaatori atenolooli (100 mg) koosmanustamine ei muutnud atenolooli farmakokineetikat.

Aktiivsüsi

Aktiivsöe manustamine vähendab apiksabaani ekspositsiooni (vt lõik 4.9).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Apiksabaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida apiksabaani kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas apiksabaan või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et apiksabaan eritub piima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski imetatavatele lastele.

Imetamise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine apiksabaaniga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Uuringud apiksabaani saanud loomadel ei ole näidanud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Apixaban Accord ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Apiksabaani ohutust on uuritud neljas III faasi kliinilises uuringus, kus osales enam kui 15 000 patsienti: enam kui 11 000 patsienti osales mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringutes ning enam kui 4000 patsienti osales venoosse trombemboolia ravi (VTET) uuringutes. Ravimi manustamise keskmine kestus oli vastavalt 1,7 aastat ja 221 päeva (vt lõik 5.1).

Sagedased kõrvaltoimed olid verejooks, kontusioon, ninaverejooks ja hematoom (kõrvaltoimete profiili ja näidustuste lõikes toodud esinemissageduste kohta vt tabel 2).

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringutes oli apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus apiksabaani vs. varfariini uuringus 24,3% ja apiksabaani vs. atsetüülsalitsüülhappe uuringus 9,6%. Apiksabaani vs. varfariini uuringus oli ISTH kriteeriumitele vastavate apiksabaanist tingitud seedetrakti raskete verejooksude (sealhulgas seedetrakti ülaosa, seedetrakti alaosa ja pära veritsuse) esinemissagedus 0,76% aastas. ISTH kriteeriumitele vastavate apiksabaanist tingitud raskete silmasiseste verejooksude esinemissagedus oli 0,18% aastas.

Venoosse trombemboolia ravi (VTET) uuringutes oli apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus apiksabaani vs. enoksapariini/varfariini uuringus 15,6% ja apiksabaani vs. platseebo uuringus 13,3% (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimete loetelu

Tabelis 2 on nii mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia kui ka venoosse trombemboolia ravimisel (VTET) esinenud kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)	SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTET)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Aneemia	Sage	Sage
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	Sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
Ülitundlikkus, allergiline ödeem ja anafülaksia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)	SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTET)
Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
Angioödeem	Teadmata	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Ajuverejooks [†]	Aeg-ajalt	Harv
<i>Silma kahjustused</i>		
Silma verejooks (sh sidekesta verejooks)	Sage	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
Verejooks, hematoom	Sage	Sage
Hüpotensioon (sh protseduuriga seotud hüpotensioon)	Sage	Aeg-ajalt
Intraabdominaalne verejooks	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Ninaverejooks	Sage	Sage
Veriköha	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Hingamisteede verejooks	Harv	Harv
<i>Seedetrakti häired</i>		
Iiveldus	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage
Hemorroidide veritsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Suu verejooks	Aeg-ajalt	Sage
Hematotseesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Pärasooleverejooks, igemete veritsemine	Sage	Sage
Retroperitoneaalne verejooks	Harv	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Nahalööve	Aeg-ajalt	Sage
Alopeetsia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Väga harv	Teadmata
Nahavaskuliit	Teadmata	Teadmata
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		
Lihashemorraagia	Harv	Aeg-ajalt
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		
Hematuuria	Sage	Sage
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		
Ebaharilik vaginaalne verejooks, urogenitaalne verejooks	Aeg-ajalt	Sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Verejooks manustamiskohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Uuringud</i>		

Organsüsteemi klass	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)	SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTET)
Peitvere testi positiivne tulemus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		
Kontusioon	Sage	Sage
Protseduurijärgne verejooks (sh protseduurijärgne hematoom, haavaverejooks, veresoone punktsioonikoha hematoom ja kateetri paigalduskoha verejooks), haavaeritis, sisselõikekoha verejooks (sh sisselõikekoha hematoom), operatsiooniga seotud verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Traumaatiline verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

* Uuringus CV175057 (VTE pikaajaline ennetamine) generaliseerunud sügeluse juhtumeid ei esinenud.

† Termin „ajuverejooks“ hõlmab kõiki intrakraniaalseid või intraspinaalseid verejookse (s.t hemorraagiline insult või putamen, väikeaju, intraventrikulaarsed või subduraalsed verejooksud).

Apiksabaani kasutamine võib olla seotud suurema riskiga varjatud või väljendunud verejooksu tekkeks ükskõik millisest koest või organist, mille tagajärjel võib tekkida posthemorraagiline aneemia. Selle nähud, sümptomid ja raskus varieeruvad sõltuvalt verejooksu lokaliseerimisest ning raskusest või ulatusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Apiksabaani üleannustamise tagajärjel võib suureneda verejooksuohu. Hemorraagiliste komplikatsioonide korral tuleb ravi katkestada ja kindlaks teha verejooksu allikas. Kaaluda tuleb sobiva ravi alustamist, nt kirurgiline hemostaas või värske külmutatud plasma ülekandmine või faktor Xa inhibiitorite toimet tühistava aine manustamine.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei kaasnenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid apiksabaani suukaudse manustamisega tervetele isikutele annustes kuni 50 mg ööpäevas 3...7 päeva vältel (25 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul või 50 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul).

Tervetele vabatahtlikel vähendas aktiivsöe manustamine 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani 20 mg annuse suukaudset manustamist apiksabaani kõvera alust pindala (AUC) vastavalt 50% ja 27% võrra ja ei mõjutanud üldse maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}). Apiksabaani keskmine poolväärtusaeg vähenes apiksabaani eraldi manustamisel 13,4 tunnilt vastavalt 5,3 ja 4,9 tunnini, kui aktiivsütt manustati 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani manustamist. Seega võib aktiivsöe manustamine olla kasulik apiksabaani üleannustamise või kogemata toimunud manustamise korral.

Olukordadeks, kus eluohtliku või ravile allumatu verejooksu peatamiseks tuleb antikoagulantide toime tühistada, on saadaval aine, mis tühistab faktor Xa inhibiitorite toime (vt lõik 4.4). Kaaluda võib protrombiinikompleksi kontsentratsioonide või rekombinantse faktor VIIa manustamist. Nagu trombiinitekke katses toimunud muutustega tõestati, toimus tervetele isikutel infusiooni lõpus apiksabaani farmakodünaamiliste toimete tühistamine ja ravieelsed väärtused saavutati 4 tunni jooksul

pärast 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentradi 30-minutilise infusiooni algust. 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentradi kasutamise kohta verejooksu peatamiseks isikutel, kellele on manustatud apiksabaani, kliinilised kogemused siiski puuduvad. Praegu puudub rekombinantse faktor VIIa kasutamise kogemus apiksabaani saavatel isikutel. Rekombinantse faktor VIIa korduvat manustamist võib kaaluda ja tiitrida sõltuvalt verejooksu paranemisest.

Raskete veritsuste puhul tuleb vastavalt kohalikele võimalustele kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase spetsialistiga.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vähendas hemodialüüs apiksabaani AUC 14% võrra, kui apiksabaani manustati ühekordse 5 mg suukaudse annusena. Seetõttu ei ole apiksabaani üleannustamise korral hemodialüüs tõenäoliselt efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktor inhibiitorid, ATC-kood: B01AF02

Toimemehhanism

Apiksabaan on tugevatoimeline, suukaudselt manustatav, pöörduva, otsese ja väga selektiivse toimega faktori Xa inhibiitor. Apiksabaan ei vaja tromboosivastaseks toimeks antitrombiin III. Apiksabaan inhibeerib vaba ja hüübega seondunud faktorit Xa ja protrombinaasi aktiivsust. Apiksabaanil ei ole otsesest toimet trombotsüütide agregatsioonile, kuid ta pärsib kaudselt trombiini poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni. Faktor Xa inhibeerimise teel väldib apiksabaan trombiini teket ja trombi arengut. Apiksabaani prekliinilistes loomkatsetes on demonstreeritud antitrombootilist efektiivsust arteriaalse ja veenitromboosi vältimisel annustes, mille puhul säilis hemostaas.

Farmakodünaamilised toimed

Apiksabaani farmakodünaamilised toimed peegeldavad tema toimemehhanismi (FXa inhibeerimine). FXa inhibeerimise tulemusena pikendab apiksabaan hüübimistestides protrombiiniaega (PT), INR-i ja aktiveeritud partiaalset tromboplastiiniaega (aPTT). Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimistestides täheldatavad muutused väikesed ning väga varieeruvad. Neid ei soovitata kasutada apiksabaani farmakodünaamiliste toimete hindamiseks. Trombiinitekke katses vähendas apiksabaan endogeense trombiini potentsiaali, millega mõõdetakse trombiini moodustumist inimese vereplasmas.

Apiksabaanil on ka anti-FXa aktiivsus, mida näitab faktor Xa ensüümi aktiivsuse vähenemine erinevate kommertsiaalsete FXa kittidel, kusjuures tulemused erinesid kittide lõikes. Kliinilise uuringu andmed on olemas vaid Rotachrom® hepariini kromogeenses analüüsis. Anti-FXa aktiivsusel on otsene lineaarne seos apiksabaani plasmakontsentratsiooniga, saavutades maksimaalsed väärtused apiksabaani maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajal. Apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-FXa aktiivsuse vaheline seos on apiksabaani laia annusevahemiku lõikes enam-vähem lineaarne.

Allpool on tabelis 3 esitatud prognoositava püsiseisundi plasmatase ja anti-faktor Xa aktiivsus. Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kes võtavad apiksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 1,7-kordset kõikumist. Patsientidel, kes saavad apiksabaani SVT ja KATE raviks või korduva SVT ja KATE ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 2,2-kordset kõikumist.

Tabel 3. Apiksabaani prognoositav tasakaalukontsentratsioon ja anti-faktor Xa aktiivsus

	Apiksabaan C _{max} (ng/ml)	Apiksabaan C _{min} (ng/ml)	Apiksabaani anti- faktor Xa aktiivsus, max (RÜ/ml)	Apiksabaani anti- faktor Xa aktiivsus, min (RÜ/ml)
Mediaan [5./95. protsentiil]				
<i>Insuldi ja süsteemse embooliaennetamine: NVAF</i>				
2,5 mg 2 korda ööpäevas*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg 2 korda ööpäevas	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)</i>				
2,5 mg kaks korda ööpäevas	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg kaks korda ööpäevas	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg kaks korda ööpäevas	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Kohandatud annusega populatsioon, mis põhineb ARISTOTLE uuringus 2-l annuse kohandamise kriteeriumil 3-st.

Kuigi ravi apiksabaaniga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist, võib kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist olla kasu erandolukordades, kus apiksabaani ekspositsiooni teadmine võib aidata teha kliinilisi otsuseid, nt üleannustamise või erakorralise operatsiooni puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF)

Kokku randomiseeriti kliiniliste uuringute programmi (ARISTOTLE: apiksabaani vs. varfariini uuring, AVERROES: apiksabaani vs. atsetüülsalitsüülhappe uuring) 23 799 patsienti, sealhulgas 11 927 patsienti, kes randomiseeriti saama apiksabaani. Selle programmiga sooviti näidata apiksabaani tõhusust ja ohutust insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, kellel esineb üks või mitu lisariskitegurit, nagu:

- eelnev insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA)
- vanus ≥ 75 aastat
- hüpertensioon
- diabeet
- sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass \geq II)

ARISTOTLE uuring

ARISTOTLE uuringus randomiseeriti kokku 18 201 patsienti saama topeltpeimedal menetlusel ravi apiksabaaniga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas [või teatud patsientidel (4,7%) annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, vt lõik 4.2] või varfariiniga (eesmärgiks seatud INR-i vahemik 2,0...3,0). Patsiendid said uuritavat toimeainet keskmiselt 20 kuu jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 69,1 aastat, keskmine südame paispuudulikkuse, hüpertensiooni, vanuse > 75 aastat, diabeedi, varasema insuldi või transitoorse isheemilise ataki (TIA) (*congestive heart failure, hypertension, age > 75 years, diabetes, previous stroke or TIA, CHADS₂*) skoor oli 2,1 ja 18,9% patsientidest oli esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk.

Selles uuringus oli apiksabaan varfariinist esmase tulemusnäitaja poolest – (hemorraagilise või isheemilise) insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel – statistiliselt olulisel määral parem (vt tabel 4).

Tabel 4. Efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmiaaga patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9120 n (% aastas)	Varfariin n=9081 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p- väärtus
Insult või süsteemne emboolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorraagiline	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Süsteemne emboolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Patsientidel, kes randomiseeriti saama varfariini, oli terapeutilise vahemiku aja (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2...3) keskmine osakaal 66%.

Näidati, et võrreldes varfariiniga vähendas apiksabaan insuldi ja süsteemse emboolia esinemist keskuse erinevate TTR-i tasemetel arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani riskitiheduste suhe varfariiniga võrreldes 0,73 (95% usaldusvahemik; 0,38; 1,40).

Põhilisi raske veritsuse ja üldise suremuse sekundaarseid tulemusnäitajaid testiti eelmääratud hierarhilise testimisstrateegia abil, et kontrollida uuringu üldist 1. tüüpi vea esinemist. Statistiliselt oluline paremus ilmnis ka põhiliste raske veritsuse ja üldise suremuse sekundaarsete tulemusnäitajate põhjal (vt tabel 5). INR-i jälgimise parandamisega osutusid ebaolulisteks apiksabaani puhul (võrreldes varfariiniga) täheldatud kasulikud toimed üldsuremuse vähendamisel.

Tabel 5. Sekundaarsed tulemusnäitajad kodade virvendusarütmiaaga patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9088 n (% aastas)	Varfariin n=9052 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Veritsuse näitajad				
Raske*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Surmaga lõppenud	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniaalne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitte raske	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Kõik	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Teised tulemusnäitajad				
Kõik surmaga lõppenud juhud	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Müokardiinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Raske veritsus ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriteeriumite kohaselt.

ARISTOTLE uuringus oli üldine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr apiksabaani puhul 1,8% ja varfariini puhul 2,6%.

Tõhususe näitajad olid eelmääratud alagruppides, sealhulgas CHADS₂ skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva insuldi või transitoorse isheemilise ataki ja diabeedi alusel jaotatuna, kooskõlas primaarsete efektiivsuse tulemustega uuringus osalevas üldpopulatsioonis.

ISTH kriteeriumite kohaselt raskeid seedekulgla verejookse (sealhulgas seedekulgla üla- ja alaosa ning pärasoole verejookse) esines apiksabaani puhul 0,76% aastas ja varfariini puhul 0,86% aastas.

Raskete veritsuste näitajad olid eelmääratud alagruppides, sealhulgas CHADS₂ skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva insuldi või transitoorse isheemilise ataki ja diabeedi alusel jaotatuna, kooskõlas uuringus osalevas üldpopulatsioonis täheldatuga.

AVERROESI uuring

AVERROESI uuringus randomiseeriti kokku 5598 patsienti, keda uurijad pidasid vitamiin K antagonistidel põhineva ravi jaoks sobimatuks, saama ravi apiksabaaniga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas [või teatud patsientidel (6,4%) annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, vt lõik 4.2] või atsetüülsalitsüülhappega. Atsetüülsalitsüülhapet manustati uurija äranägemisel üks kord ööpäevas annuses 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) või 324 mg (6,6%). Patsiendid said uuritavat toimeainet keskmiselt 14 kuu jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 69,9 aastat, keskmine CHADS₂ skoor oli 2,0 ja 13,6% patsientidest oli esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk.

AVERROESI uuringus liigitusid sagedasteks põhjusteks, miks patsiendid ei sobinud kasutama vitamiin K antagonistide, järgmised olukorrad: võimetus/ebatõenäolisus määrata INR-i vajalike intervallide järel (42,6%), patsient keeldus ravist vitamiin K antagonistiga (37,4%), CHADS₂ skoor = 1 ja arst ei soovitanud vitamiin K antagonist (21,3%), patsiendi puhul ei saanud olla kindel, et ta järgib vitamiin K antagonist raviskeemi juhiseid (15,0%), ning raskused / eeldatavad raskused patsiendiga ühenduse võtmisel, kui annust on vaja kiiresti muuta (11,7%).

AVERROES peatati sõltumatu andmejärelvalve komisjoni soovitusel plaanitud varem, sest ilmnesis selged tõendid insuldi ja süsteemse emboolia esinemissageduse vähenemise kohta koos sobiva ohutusprofiiliga.

AVERROESI uuringus oli üldine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr apiksabaani puhul 1,5% ja atsetüülsalitsüülhappe puhul 1,3%.

Selles uuringus oli apiksabaan atsetüülsalitsüülhapest esmase tulemusnäitaja poolest – (hemorraagilise, isheemilise või täpsustamata) insuldi või süsteemse emboolia ennetamisel – statistiliselt olulisel määral parem (vt tabel 6).

Tabel 6. Põhilised efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmiaga patsientidel AVERROESI uuringus

	Apiksabaan n=2807 n (% aastas)	Atsetüül- salitsüülhape n=2791 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Insult või süsteemne emboolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorraagiline	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Süsteemne emboolia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Insult, süsteemne emboolia, müokardiinfarkt või vaskulaarne surm*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Müokardiinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskulaarne surm	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Kõik surmaga lõppenud juhud†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Hinnatud järjestikuse testimise strateegiaga, et kontrollida uuringus üldist I tüüpi vea esinemist.

† Sekundaarne tulemusnäitaja.

Raske veritsuse esinemissageduses ei täheldatud apiksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe vahel statistiliselt olulisi erinevusi (vt tabel 7).

Tabel 7. Veritsusjuhtumid kodade virvendusarütmiaiga patsientidel AVERROESi uuringus

	Apiksabaan n=2798 n (% aastas)	Atsetüül- salitsüülhape n=2780 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p- väärts
Raske*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Surmaga lõppenud, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniaalsed, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kõik	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Raske veritsus ISTH kriteeriumite kohaselt.

NVAF-i ja ägeda koronaarsündroomiga (ACS) ja/või perkutaanse koronaarinterventsiooni läbinud (PCI) patsiendid

AUGUSTUSE avatud, randomiseeritud ja kontrolliga 2 × 2 faktoriaalse disainiga uuringus osalesid 4614 NVAF-iga patsienti, kellel oli äge koronaarsündroom (43%) ja/või kes läbisid PCI protseduuri (56%). Kõik patsiendid said tastravi P2Y12 inhibiitoriga (klopidogreeli 90,3%), lähtudes kohalikest ravistandarditest.

Patsiendid randomiseeriti kuni 14 päeva jooksul pärast ägedasse koronaarsündroomi haigestumist ja/või PCI protseduuri kas apiksabaani (5 mg kaks korda ööpäevas [2,5 mg kaks korda ööpäevas juhul, kui kaks või rohkem annuse vähendamise kriteeriumit olid täidetud; 4,2%-le manustati ravimit väiksemas annuses]) või vitamiin K antagonistide rühma ja kas atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Uuritavate keskmine vanus oli 69,9 aastat, 94%-l randomiseeritud patsientidest oli CHA2DS2-VASc-skoor > 2 ja 47%-l patsientidest oli HAS-BLED-skoor > 3. Vitamiin K antagonistide saanud patsientide TTR-i (INR 2...3) osakaal oli 56%, alla TTR-i oldi 32% ajast ja üle TTR-i oldi 12% ajast.

AUGUSTUSE uuringu põhiline eesmärk oli hinnata ohutust, mille esmane tulemusnäitaja oli ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu tekkimise risk. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdluse ohutuse esmane tulemusnäitaja – ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu esinemine 6. kuuks – esines apiksabaani rühmas 241-l (10,5%) uuritaval ja vitamiin K antagonistide rühmas 332-l (14,7%) uuritaval (riskitiheduste suhe = 0,69; 95% usaldusvahemik: 0,58; 0,82; kahepoolne p < 0,0001 mittehalevuse kohta ja p < 0,0001 paremuse kohta). Vitamiin K antagonistide saanud patsientide rühma kohta TTR-i alamgruppide järgi tehtud lisaanalüüsid näitasid, et suurim verejooksurisk oli seotud TTR-i väikseima kvartiiliga. Apiksabaani ja TTR-i suurima kvartiili rühmades olid sarnased veritsusmäärad. Atsetüülsalitsüülhappe rühma ja platseeborühma vahelisest võrdlusest nähtub, et ohutuse esmane tulemusnäitaja – ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu esinemine 6. kuuks – ilmnis atsetüülsalitsüülhappe rühmas 367 (16,1%) ja platseeborühmas 204 (9,0%) juhul (riskitiheduste suhe = 1,88; 95% usaldusvahemik: 1,58; 2,23; kahepoolne p < 0,0001).

Täpsemalt tekkis atsetüülsalitsüülhappe rühmas 157-l (13,7%) ja platseeborühmas 84-l (7,4%) apiksabaaniga ravitud patsientidest raske või kliiniliselt oluline mitteraske verejooks. Vitamiin K antagonistidega ravitud patsientidest tekkis raske või kliiniliselt oluline mitteraske verejooks atsetüülsalitsüülhappe rühmas 208-l (18,5%) ja platseeborühmas 122-l (10,8%).

Teisi raviefekte hinnati uuringu teisest tulemusnäitajatena, kasutades liittulemusnäitajaid. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdlusest nähtus, et surma või taashospitaliseerimise liittulemusnäitaja ilmnis 541-l (23,5%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ja 632-l (27,4%) vitamiin K antagonistidega ravitud patsiendil. Surma või isheemilise sündmuse (insult, müokardi infarkt, stendi tromboos või erakorralise revaskularisatsiooni vajadus) liittulemusnäitaja ilmnis 170-l (7,4%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ja 182-l (7,9%) vitamiin K antagonistidega ravitud patsiendil.

Atsetüülsalitsüülhappe ja platseebo rühma võrdlusest nähtus, et surma või taashospitaliseerimise liitlumisnäitaja ilmnis 604-l (26,2%) atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsiendil ja 569-l (24,7%) platseebot saanud patsiendil. Surma või isheemilise sündmuse (insult, müokardi infarkt, stendi tromboos või erakorralise revaskularisatsiooni vajadus) liitlumisnäitaja ilmnis 163-l (7,1%) atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsiendil ja 189-l (8,2%) platseebot saanud patsiendil.

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Avatud, mitmekeskelises uuringus EMANATE osales 1500 patsienti, kes ei olnud varem suukaudset antikoagulantravi saanud või kelle eelnev ravi oli kestnud vähem kui 48 tundi, ja kellel oli NVAF-i tõttu kavas plaaniline kardioversioon. Patsiendid randomiseeriti kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamiseks suhtes 1 : 1 apiksabaani- või hepariini- ja/või VKA-rühma. Elektriline ja/või farmakoloogiline kardioversioon tehti pärast vähemalt viie apiksabaani annuse 5 mg kaks korda ööpäevas (või valitud patsientidel 2,5 mg kaks korda ööpäevas [vt lõik 4.2]) manustamist või vähemalt kahe tunni möödumisel 10 mg küllastusannuse (või valitud patsientidel 5 mg [vt lõik 4.2]) manustamisest, juhul kui kardioversioon tuli teha varem. Apiksabaani rühmas said 342 patsienti küllastusannuse (331 patsienti said 10 mg annuse ja 11 patsienti 5 mg annuse).

Apiksabaani rühmas insulite ei esinenud (0%) (n = 753); hepariini- ja/või VKA-rühmas oli kuus insuldijuhtu (0,80%) (n = 747; suhteline risk 0,00; 95% usaldusvahemik 0,00; 0,64). Apiksabaani rühmas registreeriti kaks mis tahes põhjusega surmajuhtumit (0,27%); hepariini- ja/või VKA-rühmas suri üks patsient (0,13%). Süsteemse emboolia juhtudest ei teatatud.

Apiksabaani rühmas registreeriti kolm rasket verejooksu (0,41%) ja 11 kliiniliselt olulist, mitterasket verejooksu (1,50%); hepariini- ja/või VKA-rühmas olid need näitajad vastavalt kuus (0,83%) ja 13 (1,80%).

See eksploratiivne uuring näitas apiksabaani ning hepariini ja/või VKA ravirühmas võrreldavaid efektiivsuse ja ohutusalaseid tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)

Kliiniline uurimisprogramm (AMPLIFY: apiksabaan vs. enoksapariin/varfariin, AMPLIFY-EXT: apiksabaan vs. platseebo) töötati välja eesmärgiga tõendada apiksabaani efektiivsust ja ohutust SVT ja/või KATE ravis (AMPLIFY) ning pikaajalises ravis korduva SVT ja/või KATE ennetamiseks pärast 6...12 kuu pikkust SVT ja/või KATE ravi antikoagulandiga (AMPLIFY-EXT). Mõlemad uuringud olid randomiseeritud, paralleelrühmadega, topeltpimedad ja rahvusvahelised ning neisse kaasati sümptomaatilise proksimaalse SVT-ga või sümptomaatilise KATE-ga patsiendid. Kõiki peamisi ohutuse ja efektiivsuse tulemusnäitajaid hindas sõltumatu komitee, mille liikmetele kohaldus pimemenetlus.

AMPLIFY UURING

AMPLIFY uuringus osales kokku 5395 patsienti, kes randomiseeriti ravirühma, mis sai 10 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas seitsme päeva jooksul ja seejärel 5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas kuue kuu jooksul, või rühma, mis sai enoksapariini 1 mg/kg subkutaanselt kaks korda ööpäevas vähemalt viie päeva jooksul (kuni INR oli ≥ 2) ja kuue kuu jooksul suukaudselt varfariini (eesmärgiks seatud INR-i vahemik 2,0...3,0).

Keskmine vanus oli 56,9 aastat ning randomiseeritud patsientidest 89,8%-l esines esilekutsumata venoosse trombemboolia sümptomeid.

Patsientidel, kes randomiseeriti saama varfariini, oli terapeutilise vahemiku aja (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0...3,0) keskmine osakaal 60,9. Apiksabaan vähendas korduvat sümptomaatilist venoosset trombembooliat või venoosse trombembooliaga seotud surmajuhte keskuse erinevate TTR-i tasemete arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani suhteline risk enoksapariini/varfariiniga võrreldes 0,79 (95% usaldusvahemik; 0,39; 1,61).

Uuringus ei olnud apiksabaan korduva sümptomaatilise venoosse trombemboolia (surмага mittelõppenud SVT või surмага mittelõppenud KATE) või venoosse trombembooliaga seotud

surmajuhtude kombineeritud esmase tulemusnäitaja alusel enoksapariinist/varfariinist madalama efektiivsusega (vt tabel 8).

Tabel 8. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY uuringus

	Apiksabaan n=2609 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2635 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)
VTE või VTE-ga seotud surmajuhud	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
SVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
KATE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-ga seotud surmajuhud	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE või erinevate põhjustega surmajuhud	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE või südame-veresoonkonnaga seotud surmajuhud	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-ga seotud surmajuhud või raske verejooks	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Enoksapariini/varfariiniga võrreldes mittemadalama efektiivsusega (p-väärtus < 0,0001)

Apiksabaani efektiivsusnäitajad venoosse trombemboolia esmasel ravil olid sarnased patsientidel, kes said ravi KATE tõttu [suhteline risk 0,9; 95% usaldusvahemik (0,5; 1,6)] või SVT tõttu [suhteline risk 0,8; 95% usaldusvahemik (0,5; 1,3)]. Efektiivsusnäitajad olid alarühmade (sh vanus, sugu, kehamassiindeks, neerufunktsioon, kopsuemboolia indeks, süvaveenitrombi asukoht ja parenteraalse hepariini varasem kasutamine) lõikes üldjuhul sarnased.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooks. Uuringus oli apiksabaan esmase ohutuse tulemusnäitaja osas enoksapariinist/varfariinist statistiliselt oluliselt parem [suhteline risk 0,31; 95% usaldusvahemik (0,17; 0,55), p-väärtus < 0,0001] (vt tabel 9).

Tabel 9. Verejooksu tulemused AMPLIFY uuringus

	Apiksabaan n=2676 n (%)	Enoksapariin/varfar iin n=2689 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)
Raske	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Kerge	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Kõik	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Hinnanguliselt oli mis tahes anatoomilises piirkonnas esinevate raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude esinemissagedus apiksabaani rühmas enoksapariini/varfariini rühmaga võrreldes üldiselt väiksem. ISTH kriteeriumitele vastavat seedetrakti rasket verejooksu esines kuuel (0,2%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ning seitsmeteistkümnel (0,6%) enoksapariini/varfariiniga ravitud patsiendil.

AMPLIFY-EXT UURING

AMPLIFY-EXT uuringus osales kokku 2482 patsienti, kes randomiseeriti ravirühma, mis sai 2,5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas, 5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas või platseebot 12 kuu jooksul pärast 6 kuni 12 kuud kestnud esmase antikoagulantravi lõpetamist. Neist patsientidest 836 (33,7%) osales enne AMPLIFY-EXT uuringuga liitumist AMPLIFY uuringus.

Keskmine vanus oli 56,7 aastat ning randomiseeritud patsientidest 91,7%-l esines esilekutsumata venoosse trombemboolia sümptomeid.

Uuringus olid apiksabaani mõlemad annused sümptomaatilise, korduva venoosse trombemboolia (surmaga mittelõppenud SVT või surmaga mittelõppenud KATE) või erinevate põhjustega surmajuhude esmase tulemusnäitaja alusel platseebost statistiliselt oluliselt paremad (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY-EXT uuringus

	Apiksabaan 2,5 mg (n=840)	Apiksabaan 5 mg (n=813)	Platseebo (n=829)	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	
	n (%)			Apiksabaan 2,5 mg apiksabaani vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg apiksabaani vs. platseebo
Korduv VTE või erinevate põhjustega surmajuhud	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
SVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
KATE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Kõik surmajuhud	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Korduv VTE või VTE-ga seotud surmajuhud	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Korduv VTE või südame- veresoonekonnaga seotud surmajuhud	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Surmaga mittelõppenud SVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Surmaga mittelõppenud KATE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-ga seotud surmajuhud	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-väärtus < 0,0001

* Nende patsientide korral, kelle koondtulemusnäitaja hõlmas rohkem kui ühte juhtumit, teatati vaid esimesest juhtumist (kui uuringus osalejatel tekkis näiteks nii SVT kui ka KATE, siis teatati vaid SVT-st)

[†] Üksikutel patsientidel võis esineda rohkem kui üks seisund ja nad võivad olla esindatud mõlemas klassifikatsioonis

Apiksabaani efektiivsus korduva venoosse trombemboolia (VTE) ennetamisel püsis alarühmade (sh vanus, sugu, kehamassiindeks ja neerufunktsioon) lõikes.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooks raviperioodil. Uuringus ei olnud raske verejooksu esinemissagedus apiksabaani kummagi annuse rühmas platseebo rühmast statistiliselt erinev. Raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude, kergete verejooksude ja kõigi verejooksude esinemissageduses ei olnud apiksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud ravirühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi (vt tabel 11).

Tabel 11. Verejooksu tulemused AMPLIFY-EXT uuringus

	Apiksabaan	Apiksabaan	Platseebo	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	
	2,5 mg (n=840)	5 mg (n=811)	(n=826)	Apiksabaan 2,5 mg vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg vs. platseebo
		n (%)			
Raske	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Kerge	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kõik	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

ISTH kriteeriumitele vastav seedetrakti raske verejooks esines ühel (0,1%) patsiendil, kes sai 5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas, mitte ühelgi patsiendist, kes said 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas, ja ühel (0,1%) platseeborühma kuulunud patsiendil.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Apixaban Accord'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta venoosse ja arteriaalse emboolia ning tromboosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kuni 10 mg annuste puhul on apiksabaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50%. Apiksabaan imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. 10 mg annuse manustamine koos toiduga ei mõjuta apiksabaani AUC või C_{max} väärtusi. Apiksabaani võib võtta koos toiduga või ilma.

Kuni 10 mg suukaudsete annuste puhul on apiksabaanil lineaarne farmakokineetika, ekspositsioon suureneb proportsionaalselt annusega. 25 mg ja suuremate annuste puhul väheneb apiksabaani aeglustunud lahustumise tõttu imendumine ja biosaadavus. Apiksabaani ekspositsiooni näitajad varieeruvad vähesel või keskmisel määral, mida näitab individuaalne ja uuritavate vaheline varieeruvus vastavalt ~20% CV ja ~30% CV.

Pärast 10 mg apiksabaani suukaudset manustamist 2 purustatud 5 mg tabletina, mis olid suspendeeritud 30 ml vees, oli saavutatud kontsentratsioon võrreldav kontsentratsiooniga pärast 2 terve 5 mg tableti manustamist. Pärast 10 mg apiksabaani suukaudset manustamist 2 purustatud 5 mg tabletina 30 g õunapüreega saavutatud C_{max} ja AUC olid vastavalt 21% ja 16% väiksemad kui 2 terve 5 mg tableti manustamisel. Kontsentratsiooni vähenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Pärast purustatud 5 mg apiksabaani tableti, mis oli suspendeeritud 60 ml 5% glükoosi vesilahuses, manustamist nasogastraalsondi kaudu oli kontsentratsioon sarnane kontsentratsiooniga, mida täheldati teistes kliinilistes uuringutes, milles tervetele uuringus osalejatele manustati ühekordse suukaudse annusena 5 mg apiksabaani tabletti.

Võttes arvesse apiksabaani prognoositavat, annusega proportsionaalset farmakokineetilist profiili, on selle biosaadavuse kohta läbiviidud uuringutest saadud tulemused kohaldatavad apiksabaani väiksemate annuste suhtes.

Jaotumine

Inimestel on ravimi seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 87%. Jaotusruumala (V_{ss}) on ligikaudu 21 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Apiksabaanil on mitu eliminatsiooniteed. Inimesele manustatud apiksabaani annusest ligikaudu 25% eritub metaboliitidena, millest enamus eritub roojaga. Apiksabaani eritumine neerude kaudu moodustab ligikaudu 27% kogukliirensist. Kliinilistes ja mittekliinilistes uuringutes on täheldatud täiendavat eritumist vastavalt sapi kaudu ja otsest eritumist soolestikust.

Apiksabaani kogukliirens on ligikaudu 3,3 l/t ja poolväärtusaeg ligikaudu 12 tundi.

Biotransformatsioon toimub põhiliselt O-demetüülimise ja 3-oksopiperidinüülühma hüdroksüülimise teel. Apiksabaan metaboliseerub peamiselt CYP3A4/5 ning vähesel määral CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2J2 kaudu. Muutumatu kujul apiksabaan on põhiline toimeainega seotud komponent inimese vereplasmas, aktiivsed tsirkuleerivad metaboliidid puuduvad. Apiksabaan on transportvalkude, P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat.

Vahetult pärast hemodialüüsi manustatud ühekordse apiksabaani 5 mg annusega suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel apiksabaani AUC 36% võrra võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide näitudega. Kaks tundi pärast ühekordse 5 mg apiksabaani annuse manustamist alustatud hemodialüüsiga vähenes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel apiksabaani AUC 14% võrra, mis vastab apiksabaani dialüüsi kliirensile 18 ml/min. Seetõttu ei ole apiksabaani üleannustamise korral hemodialüüs tõenäoliselt efektiivne.

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65-aastased) olid plasmakontsentratsioonid kõrgemad kui noorematel patsientidel; keskmised AUC väärtused olid ligikaudu 32% kõrgemad, C_{max} oli sarnane.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretel puudus mõju apiksabaani maksimaalsele kontsentratsioonile. Apiksabaani ekspositsiooni suurenemine oli korrelatsioonis neerufunktsiooni vähenemisega, mida hinnati mõõdetud kreatiniini kliirensi järgi. Kerge (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min), keskmise raskusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustuse korral suurenes apiksabaani kõveraalne pindala (AUC) vastavalt 16, 29 ja 44% võrreldes isikutega, kellel oli normaalne kreatiniini kliirens. Neerukahjustusel puudus väljendunud toime apiksabaani plasmakontsentratsioonile ja anti-FXa aktiivsuse vahelisele seosele.

Maksakahjustus

Uuringus, kus võrreldi kaheksat kerge maksakahjustusega [Child-Pugh A skoor 5 (n=6) ja skoor 6 (n=2)] ja kaheksat keskmise raskusega maksakahjustusega [Child-Pugh B skoor 7 (n=6) ja skoor 8 (n=2)] isikut 16 terve kontrollisikuga, ei olnud maksakahjustusega isikutel 5 mg apiksabaani ühekordse annuse farmakokineetika ja farmakodünaamika muutunud. Anti-faktor Xa aktiivsuse ja INR-i muutused olid võrreldavad kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel ja tervel isikutel.

Sugu

Naistel oli apiksabaani ekspositsioon ligikaudu 18% suurem kui meestel.

Etniline kuuluvus ja rass

I faasi uuringutest saadud andmed ei näidanud apiksabaani farmakokineetika tuvastatavat erinevust valge nahavärviga, Aasia päritolu ja mustanahaliste isikute vahel. Leiud populatsiooni farmakokineetilistest analüüsist patsientidel, kes said apiksabaani, olid üldiselt kooskõlas I faasi tulemustega.

Kehakaal

Võrreldes apiksabaani ekspositsiooniga 65...85 kg kaaluvatel isikutel, oli kehakaal > 120 kg seotud ligikaudu 30% madalama ekspositsiooniga ning kehakaal < 50 kg ligikaudu 30% kõrgema ekspositsiooniga.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Farmakokineetika/farmakodünaamika (PK/PD) suhet apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja mitmete PD tulemusnäitajate (anti-FXa aktiivsus, INR, PT, aPTT) vahel on hinnatud pärast väga erinevate annuste (0,5...50 mg) manustamist. Apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-faktor Xa aktiivsuse vahelist suhet kirjeldati kõige paremini lineaarse mudeli järgi. Patsientidel täheldatud PK/PD suhe oli kooskõlas tervetel isikutel kindlaks tehtuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, fertiilsuse ja embrüo-loote arengu ning juveniilse toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes olid kõige suuremad toimed need, mis olid seotud apiksabaani farmakodünaamilise toimega vere koagulatsiooninäitajatele. Toksilisuse uuringutes leiti kas vähene või ilma suurenemiseta toime verejooksudele. Arvestades mittekliinilises uuringus kasutatud liikide väiksemat tundlikkust võrrelduna inimesega tuleb nende tulemuste ekstrapoleerimisse inimesele suhtuda ettevaatusega.

Rottidel leiti kõrge ravimisisalduse suhe piimas/emaslooma plasmas (C_{max} ligikaudu 8, AUC ligikaudu 30), võimaliku aktiivse transpordi tõttu piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ja 168 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüpropüleenist keermestatud lastekindla korgiga HDPE-pudel sisaldab 60, 100, 168, 180, 200 ja 1000 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et kõigile apiksabaani välja kirjutavatele arstidele väljastatakse järgmised

koolitusmaterjalid:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajale;
- patsiendi ohutuskaardid.

Tervishoiutöötajate juhendi põhielemendid:

- Verejooksust enim ohustatud rühmade detailne kirjeldus;
- soovitatavad annused ning annustamise juhendid erinevate näidustuste puhul;
- soovitused annuse kohandamiseks riskirühmadel, sealhulgas neeru- või maksakahjustusega patsientidel;
- juhend ravi muutmisest Apixaban Accord'ile (ja vastupidi);
- operatsioonide ja invasiivsete protseduuride ning kasutamise ajutise katkestamise juhend;
- toimetulek üleannustamise ja verejooksu puhul;
- hüübivustestide kasutamine ja nende tõlgendamine;
- et kõik patsiendid oleksid varustatud patsiendi ohutuskaardiga ning informeeritud järgmisest:
 - verejooksu sümptomid ja millal pöörduda meditsiinitöötaja poole;
 - ravisoostumuse tähtsus;
 - vajadus kanda patsiendi ohutuskaarti endaga alati kaasas;
 - vajadus informeerida meditsiinitöötajat Apixaban Accord'i kasutamisest, kui ees seisab kirurgiline operatsioon või invasiivne protseduur.

Patsiendi ohutuskaardi põhielemendid:

- verejooksu sümptomid ning millal pöörduda meditsiinitöötaja poole;
- ravisoostumuse tähtsus;
- vajadus kanda patsiendi ohutuskaarti endaga alati kaasas;
- vajadus informeerida meditsiinitöötajat Apixaban Accord'i kasutamisest, kui ees seisab kirurgiline operatsioon või invasiivne protseduur.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP 2,5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Apixaban Accord 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI BLISTER 2,5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 2,5 mg tabletid
apiksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apixaban Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Apixaban Accord 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI BLISTER 5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 5 mg tabletid
apiksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜHEANNUSELISE BLISTRI ÜSIKPAKENDI KARP 2,5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apixaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
20 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
168 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI ÜHEANNUSELINE BLISTER 2,5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 2,5 mg tabletid
apiksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜHEANNUSELISE BLISTRI ÜSIKPAKENDI KARP 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apixaban Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
20 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
168 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Apixaban Accord 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI ÜHEANNUSELINE BLISTER 5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 5 mg tabletid
apiksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP 2,5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apixaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
1000 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Apixaban Accord 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 2,5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apixaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
1000 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apixaban Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
1000 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Apixaban Accord 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apixaban Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apiksabaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg apiksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
1000 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PATSIENDI OHUTUSKAART

Apixaban Accord (apiksabaan)

Patsiendi ohutuskaart

Kandke seda kaarti alati endaga kaasas.

Näidake seda kaarti apteekrile, hambaarstile ja teistele teie raviga seotud tervishoiutöötajatele.

Ma saan verehüüvete ärahoidmiseks antikoagulantravi Apixaban Accord'iga (apiksabaan).

Palun täitke see osa ise või paluge oma arstil seda teha

Nimi:

Sünniaeg:

Näidustus:

Annus:..... mg 2 korda ööpäevas

Arsti nimi:

Arsti telefoninumber:

Info patsiendile

- Võtke Apixaban Accord'i regulaarselt vastavalt juhistele. Kui te unustate tabletti võtta, võtke see niipea, kui see teile meenub ning jätkake oma tavapärast annustamise skeemi.
- Ärge lõpetage Apixaban Accord'i võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, sest sellisel juhul võib teil seoses verehüübe moodustumisega olla suurem insuldi või muu tüsistuse tekkimise risk.
- Apixaban Accord aitab verd vedeldada, kuid see võib suurendada verejooksude riski.
- Veritsuse nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad nahaalused verevalumid või veritsused, tõrvataoline roe, veri uriinis, ninaverejooks, pearinglus, kurnatus, kahvatus või nõrkus, äkki tekkiv tugev peavalu, veriköha või veri okses.
- Kui verejooks ei peatu iseenesest, **otsige viivitamatult meditsiinilist abi**.
- Kui teil on tulemas operatsioon või mõni teine invasiivne protseduur, teavitage oma arsti sellest, et te võtate Apixaban Accord'i.

Info tervishoiutöötajatele

- Apixaban Accord (apiksabaan) on suukaudne antikoagulant, mis toimib otsese selektiivse faktori Xa inhibiitorina.
- Apixaban Accord võib suurendada verejooksude riski. Raskete verejooksude korral tuleb otsekohe lõpetada Apixaban Accord'i võtmine.
- Ravi Apixaban Accord'iga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist. Kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist võib olla kasu erandolukordades, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (protrombiini aja (PT), rahvusvaheline normitud suhte (INR) ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) hüübimistestide kasutamine ei ole soovitatav) – vt lisa ravimi omaduste kokkuvõttest.
- Saadaval on aine, mis tühistab apiksabaani anti-faktor Xa aktiivsuse.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Apixaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid apiksabaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apixaban Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apixaban Accord'i võtmist
3. Kuidas Apixaban Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apixaban Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Apixaban Accord ja milleks seda kasutatakse

Apixaban Accord sisaldab toimeainet apiksabaan ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antikoagulantideks. Ravim aitab vältida verehüüvete teket, blokeerides faktorit Xa, mis on oluline komponent vere hüübimises.

Apixaban Accord'i kasutatakse täiskasvanutel:

- et ennetada verehüüvete (süvaveenide tromboos) teket pärast puusa või põlveliigese asendusoperatsiooni. Pärast puusa- või põlveliigese operatsiooni võib teil olla suurem risk verehüüvete tekkeks jalaveenides. See võib põhjustada jalgade turset kas koos valuga või ilma. Kui verehüüve liigub jalgadest kopsudesse, võib see sulgeda verevoolu ja põhjustada õhupuudust kas koos valuga rinnus või ilma selleta. See seisund (kopsuemboolia) võib olla eluohtlik ning nõuab viivitamatut meditsiinilist sekkumist.
- vältimaks verehüübe teket südames südame rütmihäiretega (kodade virvendusarütmia) patsientidel, kellel esineb vähemalt üks lisariskitegur. Verehüübed võivad lahti tulla ja liikuda ajju ning põhjustada insulti või liikuda teistesse organitesse ja takistada nendes normaalset verevoolu (teatud ka kui süsteemne emboolia). Insult võib olla eluohtlik ja nõuda otsekohest meditsiinilist sekkumist.
- et ravida verehüübeid jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning ennetamaks verehüüvete taasteket jalgade ja/või kopsude veresoontes.

2. Mida on vaja teada enne Apixaban Accord'i võtmist

Apixaban Accord'i ei tohi võtta

- **te olete** toimeaine (apiksabaan) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- teil esineb **suur verejooks**;
- teie keha **mõnes organis on haigus** (nagu **olemasolev või hiljuti esinenud** mao- või soolehaavand, **hiljuti esinenud ajuverejooks**), mis suurendab raske verejooksu riski;

- teil on **maksahaigus**, millega kaasneb suurenenud verejooksuohu (maksa koagulopaatia);
- te **kasutate ravimeid vere hüübimise ennetamiseks** (nt varfariin, rivaroksabaan, dabigatraan või hepariin), välja arvatud antikoagulantravi muutmisel, venoosse või arteriaalse kanüüli olemasolul ja teile manustatakse selle kanüüli kaudu hepariini, et seda avatuna hoida või kui teie veresoonte on südame rütmihäirete (arütmia) ravimiseks sisestatud sond (kateeterablatsioon).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil esineb midagi järgnevast:

- **suurenenud verejooksuohu** järgmistel juhtudel:
 - **veritsushäired**, sealhulgas trombotsüütide aktiivsuse vähenemisest põhjustatud seisundid;
 - **väga kõrge vererõhk**, mis ei allu ravile;
 - vanus suurem kui 75 aastat;
 - kehakaal 60 kg või väiksem;
- **raske neeruhaigus või kui te saate dialüüsi**;
- **maksahaigus või varasemad maksaga seotud probleemid** - maksafunktsiooni häire tunnustega patsientidel kasutatakse seda ravimit ettevaatusega;
- **kui lüüsisambasse oli sisestatud kanüül (kateeter) või tehti lüüsisambakanalisse süst** (tuimestuseks või valu leevendamiseks), siis arst soovib võtta seda ravimit mitte varem kui 5 tundi pärast kanüüli eemaldamist;
- kui teil on **südameklapiprotees**;
- kui teie arst on teinud kindlaks, et teie vererõhk on ebastabiilne;
- kui teie kopsudest verehüübe eemaldamiseks on planeeritud mõni muu ravi või kirurgiline protseduur.

Ravimiga Apixaban Accord on vajalik eriline ettevaatus

- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi haigus, mis suurendab trombide tekkeriski). Sellisel juhul teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Kui te peate minema operatsioonile või protseduurile, mis võib põhjustada veritsust, võib teie arst paluda teil ajutiselt lühikest aega selle ravimi kasutamine katkestada. Kui te ei ole kindel, kas protseduur võib veritsust põhjustada, küsige seda oma arstilt.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Apixaban Accord

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad tugevdada ja mõned vähendada Apixaban Accord'i toimet. Arst otsustab, kas teid võib ravida Apixaban Accord'iga, kui te võtate neid ravimeid ja kui hoolikalt teid peab jälgima.

Järgmised ravimid võivad tugevdada Apixaban Accord'i toimet ning suurendada soovimatu verejooksu tekkevõimalust:

- mõned **seennakkuste ravimid** (nt ketokonasool);
- mõned **viirusvastased ravimid HIV/AIDSi raviks** (nt ritonaviir);
- teised **ravimid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks** (nt enoksapariin);
- **põletikuvastased ravimid** või **valuvaigistid** (nt atsetüülsalitsüülhape või naprokseen). Eriti, kui te olete vanem kui 75 aastat ning võtate atsetüülsalitsüülhapet, võib teil olla suurem verejooksuoht;
- **kõrgvererõhu või südamehaiguste ravimid** (nt diltiaseem);
- **selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid** või **serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid** (teatud antidepressandid).

Järgmised ravimid võivad vähendada Apixaban Accord'i verehüüvete teket ennetavat toimet:

- **epilepsia- või krambivastased ravimid** (nt fenütoiin);
- **naistepunaürt** (depressiooni korral kasutatav taimne preparaat);
- **ravimid tuberkuloosi või teiste infektsioonide raviks** (nt rifampitsiin).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Apixaban Accord'i toime rasedusele ja veel sündimata lapsele on teadmata. Raseduse ajal ei tohi seda ravimit kasutada. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**.

Ei ole teada, kas Apixaban Accord eritub rinnapiima. Enne ravimi kasutamist rinnaga toitmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Nad annavad nõu, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/mitte alustada selle ravimi võtmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Apixaban Accord ei mõjuta autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet.

Apixaban Accord sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur) ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Apixaban Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Annus

Neelake tablett koos veega. Apixaban Accord'i võib võtta koos söögiga või ilma. Püüdke parima ravitulemuse saavutamiseks võtta tablette iga päev samal ajal.

Kui teil on raske tabletti tervena alla neelata, pidage nõu arstiga Apixaban Accord'i muude manustamisviiside osas. Tabletti võib purustada ja segada vahetult enne võtmist veega või 5% glükoosi vesilahusega või õunamahla või õunapüreega.

Juhised purustamiseks:

- Purustage tabletid uhmri ja uhmrinuia abil või taldrikul lusika kumera poolega.
- Kandke kogu pulber hoolikalt üle sobivasse nõusse ja segage siis pulber segu valmistamiseks vähese koguse, nt 30 ml (2 supilusikatäit) veega või mõne muu eespool mainitud vedelikuga.
- Neelake segu alla.
- Loputage tableti purustamiseks kasutatud uhmer ja uhmrinui või lusikas ja taldrik ja nõu vähese veega või mõne muu vedelikuga (nt 30 ml) ja neelake loputusvesi alla.

Vajaduse korral võib teie arst manustada teile purustatud Apixaban Accord'i tableti segatuna 60 ml vee või 5% glükoosi vesilahusega nasogastraalsondi kaudu.

Võtke Apixaban Accord'i järgmiste soovitude kohaselt:

Ennetamaks verehüüvete teket pärast puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni.

Soovitav annus on üks Apixaban Accord 2,5 mg tablett kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Esimene tablett tuleb võtta 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Kui teile on tehtud ulatuslik **puusa**operatsioon, võtate tavaliselt tablette 32...38 päeva.

Kui teile on tehtud ulatuslik **põlve**operatsioon, võtate tavaliselt tablette 10...14 päeva.

Ennetamaks verehüüvete teket südames südame rütmihäiretega patsientidel, kellel esineb vähemalt üks lisariskitegur.

Soovitav annus on üks Apixaban Accord **5 mg** tablett kaks korda ööpäevas.

Soovitav annus on üks Apixaban Accord **2,5 mg** tablett kaks korda ööpäevas, kui:

- teie **neerufunktsioon on väga tugevalt nõrgenenud;**
- **teie kohta kehtib vähemalt kaks alltoodud punkti:**
 - teie vereanalüüsid viitavad halvale neerufunktsioonile [seerumi kreatiniinisaldus on 1,5 mg/dl (133 mikromool/l) või kõrgem];
 - te olete 80-aastane või vanem;
 - teie kehakaal on 60 kg või vähem.

Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul. Teie arst otsustab, kui kaua te peate ravimit võtma.

Ravimaks verehüübeid jalaveenides ja kopsuveresoontes.

Soovitav annus esimese seitsme päeva jooksul on **kaks** Apixaban Accord **5 mg** tabletti kaks korda ööpäevas, näiteks kaks tabletti hommikul ja kaks tabletti õhtul.

Seitsme päeva järel on soovitatav annus **üks** Apixaban Accord **5 mg** tablett kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Ennetamaks verehüüvete taasteket pärast kuue kuu pikkuse ravi lõpetamist.

Soovitav annus on üks Apixaban Accord **2,5 mg** tablett kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Teie arst otsustab, kui kaua te peate ravimit võtma.

Teie arst võib teie antikoagulantravi muuta järgnevalt:

- *Üleminek Apixaban Accord'ilt antikoagulantidele*
Lõpetage Apixaban Accord'i võtmine. Alustage ravi antikoagulandiga (nt hepariiniga) ajal, mil te pidite võtma järgmise tableti.
- *Üleminek antikoagulantidelt Apixaban Accord'ile*

Lõpetage antikoagulantide kasutamine. Alustage ravi Apixaban Accord'iga ajal, mil te peate saama järgmise antikoagulandi annuse, seejärel jätkake tavapäraselt.

- *Üleminek vitamiin K antagonisti (nt varfariini) sisaldava antikoagulandiga ravilt Apixaban Accord'i kasutamisele*
Lõpetage vitamiin K antagonisti sisaldava ravimi kasutamine. Teie arst peab tegema vereanalüüse ja andma teile juhiseid, kui te hakkate Apixaban Accord'i võtma.
- *Üleminek Apixaban Accord'iga ravilt vitamiin K antagonisti (nt varfariini) sisaldava antikoagulandi kasutamisele*
Kui teie arst ütleb teile, et te peate hakkama kasutama vitamiin K antagonisti sisaldavat ravimit, jätkake Apixaban Accord'i võtmist vähemalt 2 päeva pärast vitamiin K antagonisti sisaldava ravimi esimese annuse manustamist. Teie arst peab tegema vereanalüüse ja andma teile juhiseid, kui te lõpetate Apixaban Accord'i võtmise.

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Kui teie südame rütmihäire normaliseerimiseks on vaja teha protseduur, mida nimetatakse kardioversiooniks, võtke seda ravimit arsti poolt määratud aegadel; sellega takistate verehüüvete teket nii aju kui ka teiste kehapiirkondade veresoontes.

Kui te võtate Apixaban Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud seda ravimit rohkem kui määratud, **teavitage sellest otsekohe oma arsti**. Võtke ravimipakend endaga kaasa, isegi kui tablette ei ole enam järel.

Kui te võtate Apixaban Accord'i rohkem kui soovitatud, võib teil esineda suurem risk verejooksu tekkeks. Verejooksu tekkimisel võivad vajalikuks osutuda operatsioon, vereülekanne või ravi, mis aitab tühistada anti-faktor Xa aktiivsuse.

Kui te unustate Apixaban Accord'i võtta

- Võtke annus niipea kui meelde tuleb ning:
 - võtke järgmine Apixaban Accord'i annus tavalisel ajal;
 - seejärel jätkake nagu tavaliselt.

Kui te ei ole kindel, mida teha või kui võtmata on jäänud rohkem kui üks annus, küsige nõu oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Kui te lõpetate Apixaban Accord'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata, sest kui te lõpetate ravi väga varakult, võib verehüübe tekkerisk olla suurem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Apixaban Accord'i võib kasutada kolme meditsiinilise seisundi korral. Teadaolevad kõrvaltoimed ja esinemissagedus nende meditsiiniliste seisundite korral võivad erineda ja on allpool eraldi välja toodud. Nende seisundite puhul on selle ravimi kõige sagedasem üldine kõrvaltoime veritsus, mis võib olla eluohtlik ning vajada otsekohest meditsiinilist sekkumist.

Apixaban Accord'i verehüüvete tekke ennetamiseks pärast puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- aneemia, mis võib põhjustada väsimust või kahvatust;
- verejooks, sealhulgas:
 - verevalum ja turse;
- iiveldus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- vereliistakute arvu vähenemine (mis võib mõjutada verehüübivust);
- verejooks:
 - operatsioonijärgne verejooks, sealhulgas verevalum ja turse, vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast/sisselõike kohast (haavaeritis) või süstekohal;
 - mao- või sooleverejooks või heleda/punase vere esinemine väljaheites;
 - veri uriinis;
 - ninast;
 - tupest;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada nõrkustunnet või kiirenenud südametegevust;
- vereanalüüsides võivad ilmned:
 - kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates;
 - mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
 - bilirubiini (vere punaliblede laguprodukt) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha ja silmavalgete kollasust;
- sügelus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkusreaktsioonid), mis võivad põhjustada näo, huulte, suu, keele ja/või kõri turset ning hingamisraskust. Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**;
- verejooks:
 - Lihasesse;
 - Silmadesse;
 - igemetest ja vere sisaldus väljakõhitavas rögas;
 - pärasoolest;
- juuksekadu.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verejooks:
 - pea- või seljaajus;
 - kopsudes või kõris;
 - suus;
 - kõhukoopas või selle taga asetsevas ruumis;
 - hemorroididest;
 - analüüsitulemused, mis osutavad vere sisaldumisele väljaheites või uriinis;
- nahalööve, mille korral võivad esineda villid ja väikesed märklaualaadsed lööbelemendid (keskel olev tume laik on ümbritsetud heledama nahapiirkonnaga, mille ümber on tume rõngas) (*multiformne erüteem*);
- veresoonte põletik (vaskuliit), mille tagajärjel võib/võivad tekkida nahalööve või peenetäpiliselt lamedad punased ümmargused laigud nahapiinna all või verevalumid.

Kui Apixaban Accord'i kasutavad südames verehüüvete tekke ennetamiseks südame rütmihäiretega patsiendid, kellel esines vähemalt üks lisariskitegur, on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- verejooks, sealhulgas:
 - Silmadesse;
 - maos või sooles;
 - pärasoolest;
 - veri uriinis;
 - ninast;
 - igemetest;
 - verevalum ja turse;
- aneemia, mis võib põhjustada väsimust või kahvatust;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada nõrkustunnet või kiirenenud südametegevust;
- iiveldus;
- vereanalüüsides võib ilmneda:
 - gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Aeg ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- verejooks:
 - pea- või seljaajus;
 - suus või veri teie süljes, kui te köhite;
 - kõhukoopas või tupest;
 - heleda/punase vere esinemine väljaheites;
 - operatsioonijärgne verejooks, sealhulgas verevalum ja turse, vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast/sisselõike kohast (haavaeritis) või süstekohal;
 - hemarroididest,
 - analüüsitulemused, mis osutavad vere sisaldumisele väljaheites või uriinis;
- vereliistakute arvu vähenemine (mis võib mõjutada verehüübivust);
- vereanalüüsides võivad ilmneda:
 - kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates;
 - mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
 - bilirubiini (vere punaliblede laguprodukt) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha ja silmavalgete kollasust;
- nahalööve;
- sügelus;
- juuksekadu;
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkusreaktsioonid), mis võivad põhjustada näo, huulte, suu, keele ja/või kõri turset ning hingamisraskust. Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks:
 - kopsudes või kõris,
 - kõhukoopa taga asetsevas ruumis;
 - lihasesse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- nahalööve, mille korral võivad esineda villid ja väikesed märklaualaadsed lööbeelemendid (keskel olev tume laik on ümbritsetud heledama nahapiirkonnaga, mille ümber on tume rõngas) (*multiformne erüteem*).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veresoonte põletik (vaskuliit), mille tagajärjel võib/võivad tekkida nahalööve või peenetäpiliselt lamedad punased ümmargused laigud nahapinna all või verevalumid.

Kui võtate Apixaban Accord'i jalaveenide ja kopsuveresoonte verehüüvete ravimiseks või nende taastekke ennetamiseks, on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- verejooks, sealhulgas:
 - ninast;
 - igemetest;
 - veri uriinis;
 - verevalum ja turse;
 - maos, soolestikus, pärasoolest;
 - suus;
 - tupest,
- aneemia, mis võib põhjustada väsimust või kahvatust;
- vereliistakute arvu vähenemine (mis võib mõjutada verehüübivust);
- iiveldus;
- nahalööve;
- vereanalüüsides võivad ilmned:
 - gammaglutamüültransferaasi või alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- madal vererõhk, mis võib põhjustada nõrkustunnet või kiirenenud südametegevust
- verejooks:
 - silmadesse;
 - suus või veri süljes, kui te köhite;
 - heleda/punase vere esinemine väljaheites;
 - analüüsitulemused, mis osutavad vere sisaldumisele väljaheites või uriinis;
 - operatsioonijärgne verejooks, sealhulgas verevalum ja turse, vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast/sisselõike kohast (haavaeritis) või süstekohal;
 - hemorroididest;
 - lihasesse;
- sügelus
- juuksekadu
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkusreaktsioonid), mis võivad põhjustada näo, huulte, suu, keele ja/või kõri turset ning hingamisraskust. Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga;**
- vereanalüüsides võivad ilmned:
 - kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates;
 - mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
 - bilirubiini (vere punaliblede laguprodukt) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha ja silmavalgete kollasust.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks:
 - pea- või seljaajus;
 - kopsudes.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verejooks:

- kõhukoopas või selle taga asetsevas ruumis.
- nahalööve, mille korral võivad esineda villid ja väikesed märklaualaadsed lööbelemendid (keskel olev tume laik on ümbritsetud heledama nahapiirkonnaga, mille ümber on tume rõngas) (*multiformne erüteem*);
- veresoonte põletik (vaskuliit), mille tagajärjel võib/võivad tekkida nahalööve või peenetäpilised lamedad punased ümmargused laigud nahapinna all või verevalumid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Apixaban Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Apixaban Accord sisaldab

- Toimeaine on apiksabaan. Iga tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.
- Teised abiained on:
 - tableti sisu: **laktoos (vt lõik 2)**, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat.
 - tableti kate: **laktoosmonohüdraat (vt lõik 2)**, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Apixaban Accord välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „IU1” ja mille teine külg on sile.

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ja 168 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüpropüleenist keermestatud lastekindla korgiga HDPE-pudel sisaldab 60, 100, 168, 180, 200 ja 1000 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Patsiendi ohutuskaart: kasutusjuhend

Koos pakendi infolehega on Apixaban Accord'i karbis ka patsiendi ohutuskaart või teie arst võib anda teile sarnase kaardi.

See patsiendi ohutuskaart sisaldab teavet, mis on kasulik teile ning hoiatab teisi arste, et te võtate Apixaban Accord'i. **Te peate kandma seda kaarti alati endaga kaasas.**

1. Võtke see kaart.
2. Vajadusel eraldage soovitud keeleversioon (seda lihtsustavad perforeeritud servad).
3. Täitke järgmine osa ise või paluge oma arstil seda teha
 - Nimi:
 - Sünniaeg:
 - Näidustus:
 - Annus: mg kaks korda ööpäevas
 - Arsti nimi:
 - Arsti telefoninumber:
4. Voltige kaart kokku ja kandke seda alati endaga kaasas.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Apixaban Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid apiksabaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Äрге andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apixaban Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apixaban Accord'i võtmist
3. Kuidas Apixaban Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apixaban Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Apixaban Accord ja milleks seda kasutatakse

Apixaban Accord sisaldab toimeainet apiksabaan ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antikoagulantideks. Ravim aitab vältida verehüüvete teket, blokeerides faktorit Xa, mis on oluline komponent vere hüübimises.

Apixaban Accord'i kasutatakse täiskasvanutel:

- vältimaks verehüübe teket südames südame rütmihäiretega (kodade virvendusarütmia) patsientidel, kellel esineb vähemalt üks lisariskitegur. Verehüübed võivad lahti tulla ja liikuda ajju ning põhjustada insulti või liikuda teistesse organitesse ja takistada nendes normaalset verevoolu (teatud ka kui süsteemne emboolia). Insult võib olla eluohtlik ja nõuda otsekohest meditsiinilist sekkumist.
- et ravida verehüübeid jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning ennetamaks verehüüvete taasteket jalgade ja/või kopsude veresoontes.

2. Mida on vaja teada enne Apixaban Accord'i võtmist

Apixaban Accord'i ei tohi võtta

- **te olete** toimeaine (apiksabaan) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- teil esineb **suur verejooks**;
- teie keha **mõnes organis on haigus** (nagu **olemasolev või hiljuti esinenud** mao- või soolehaavand, **hiljuti esinenud ajuverejooks**), mis suurendab raske verejooksu riski;
- teil on **maksahaigus**, millega kaasneb suurenenud verejooksuohu (maksa koagulopaatia);
- te **kasutate ravimeid vere hüübimise ennetamiseks** (nt varfariin, rivaroksabaan, dabigatraan või hepariin), välja arvatud antikoagulantravi muutmisel või venoosse või arteriaalse kanüüli olemasolul ja teile manustatakse selle kanüüli kaudu hepariini, et seda avatuna hoida või kui teie veresoonde on südame rütmihäirete (arütmia) ravimiseks sisestatud sond (kateeterablatsioon).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil esineb midagi järgnevast:

- **suurenenud verejooksuohu** järgmistel juhtudel:
 - **veritsushäired**, sealhulgas trombotsüütide aktiivsuse vähenemisest põhjustatud seisundid;
 - **väga kõrge vererõhk**, mis ei allu ravile;
 - vanus kõrgem kui 75 aastat;
 - kehakaal 60 kg või väiksem;
- **raske neeruhaigus või kui te saate dialüüsi;**
- **maksahaigus või varasemad maksaga seotud probleemid** - maksafunktsiooni häire tunnustega patsientidel kasutatakse seda ravimit ettevaatusega;
- kui teil on **südameklapiprotees**;
- kui teie arst on teinud kindlaks, et teie vererõhk on ebastabiilne;
- kui teie kopsudest verehüübe eemaldamiseks on planeeritud mõni muu ravi või kirurgiline protseduur.

Kui te peate minema operatsioonile või protseduurile, mis võib põhjustada veritsust, võib teie arst paluda teil ajutiselt lühikest aega selle ravimi kasutamine katkestada. Kui te ei ole kindel, kas protseduur võib veritsust põhjustada, küsige seda oma arstilt.

Ravimiga Apixaban Accord on vajalik eriline ettevaatus

- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi haigus, mis suurendab trombide tekkeriski). Sellisel juhul teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Apixaban Accord

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad tugevdada ja mõned vähendada Apixaban Accord'i toimet. Arst otsustab, kas teid võib ravida Apixaban Accord'iga, kui te võtate neid ravimeid ja kui hoolikalt teid peab jälgima.

Järgmised ravimid võivad tugevdada Apixaban Accord'i toimet ning suurendada soovimatu verejooksu tekkevõimalust:

- mõned **seennakkuste ravimid** (nt ketokonasool);
- mõned **viirusvastased ravimid HIV/AIDSi raviks** (nt ritonaviir);
- teised **ravimid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks** (nt enoksapariin);
- **põletikuvastased ravimid** või **valuvaigistid** (nt atsetüülsalitsüülhape või naprokseen). Eriti, kui te olete vanem kui 75 aastat ning võtate atsetüülsalitsüülhapet, võib teil olla suurem verejooksuohu;
- **kõrgvererõhu** või **südamehaiguste ravimid** (nt diltiaseem);
- **selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid** või **serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid** (teatud antidepressandid).

Järgmised ravimid võivad vähendada Apixaban Accord'i verehüüvete teket ennetavat toimet:

- **epilepsia- või krambivastased ravimid** (nt fenütoiin);
- **naistepunaürt** (depressiooni korral kasutatav taimne preparaat);

- **ravimid tuberkuloosi või teiste infektsioonide raviks** (nt rifampitsiin).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Apixaban Accord'i toime rasedusele ja veel sündimata lapsele on teadmata. Raseduse ajal ei tohi seda ravimit kasutada. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**.

Ei ole teada, kas Apixaban Accord eritub rinnapiima. Enne ravimi kasutamist rinnaga toitmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Nad annavad nõu, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/mitte alustada selle ravimi võtmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Apixaban Accord ei mõjuta autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet.

Apixaban Accord sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur) ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Apixaban Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Annus

Neelake tablett koos veega. Apixaban Accord'i võib võtta koos söögiga või ilma. Püüdke parima ravitulemuse saavutamiseks võtta tablette iga päev samal ajal.

Kui teil on raske tabletti tervena alla neelata, pidage nõu arstiga Apixaban Accord'i muude manustamisviiside osas. Tabletti võib purustada ja segada vahetult enne võtmist veega või 5% glükoosi vesilahusega või õunamahla või õunapüreega.

Juhised purustamiseks:

- Purustage tabletid uhmri ja uhmrinuia abil või taldrikul lusika kumera poolega.
- Kandke kogu pulber hoolikalt üle sobivasse nõusse ja segage siis pulber segu valmistamiseks vähese koguse, nt 30 ml (2 supilusikatäit) veega või mõne muu eespool mainitud vedelikuga.
- Neelake segu alla.
- Loputage tableti purustamiseks kasutatud uhmer ja uhmrinui (või lusikas ja taldrik) ja nõu vähese veega või mõne muu vedelikuga (nt 30 ml) ja neelake loputusvesi alla.

Vajaduse korral võib teie arst manustada teile purustatud Apixaban Accord'i tableti segatuna 60 ml vee või 5% glükoosi vesilahusega nasogastraalsondi kaudu.

Võtke Apixaban Accord'i järgmiste soovitude kohaselt:

Ennetamaks verehüüvete teket südames südame rütmihäiretega patsientidel, kellel esineb vähemalt üks lisariskitegur.

Soovitatav annus on üks Apixaban Accord **5 mg** tablett kaks korda ööpäevas.

Soovitatav annus on üks Apixaban Accord **2,5 mg** tablett kaks korda ööpäevas, kui:

- teie **neerufunktsioon on väga tugevalt nõrgenenud.**
- **teie kohta kehtib vähemalt kaks alltoodud punkti:**
 - teie vereanalüüsid viitavad halvale neerufunktsioonile [seerumi kreatiniinisaldus on 1,5 mg/dl (133 mikromool/l) või kõrgem];
 - te olete 80-aastane või vanem;
 - teie kehakaal on 60 kg või vähem.

Soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul. Teie arst otsustab, kui kaua te peate ravimit võtma.

Ravimaks verehüübeid jalaveenides ja kopsuveresoontes.

Soovitatav annus esimese seitsme päeva jooksul on **kaks** Apixaban Accord **5 mg tabletti** kaks korda ööpäevas, näiteks kaks tabletti hommikul ja kaks tabletti õhtul.

Seitsme päeva järel on soovitatav annus **üks** Apixaban Accord **5 mg tablett** kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Ennetamaks verehüüvete taasteket pärast kuue kuu pikkuse ravi lõpetamist.

Soovitatav annus on üks Apixaban Accord **2,5 mg** tablett kaks korda ööpäevas, näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Teie arst otsustab, kui kaua te peate ravimit võtma.

Teie arst võib teie antikoagulantravi muuta järgnevalt:

- *Üleminek Apixaban Accord'ilt antikoagulantidele*
Lõpetage Apixaban Accord'i võtmine. Alustage ravi antikoagulandiga (nt hepariiniga) ajal, mil te pidite võtma järgmise tableti.
- *Üleminek antikoagulantidelt Apixaban Accord'ile*
Lõpetage antikoagulantide kasutamine. Alustage ravi Apixaban Accord'iga ajal, mil te peate saama järgmise antikoagulandi annuse, seejärel jätkake tavapäraselt.
- *Üleminek vitamiin K antagonisti (nt varfariini) sisaldava antikoagulandiga ravilt Apixaban Accord'i kasutamisele*
Lõpetage vitamiin K antagonisti sisaldava ravimi kasutamine. Teie arst peab tegema vereanalüüse ja andma teile juhiseid, kui te hakkate Apixaban Accord'i võtma.
- *Üleminek Apixaban Accord'iga ravilt vitamiin K antagonisti (nt varfariini) sisaldava antikoagulandi kasutamisele*
Kui teie arst ütleb teile, et te peate hakkama kasutama vitamiin K antagonisti sisaldavat ravimit, jätkake Apixaban Accord'i võtmist vähemalt 2 päeva pärast vitamiin K antagonisti sisaldava ravimi esimese annuse manustamist. Teie arst peab tegema vereanalüüse ja andma teile juhiseid, kui te lõpetate Apixaban Accord'i võtmise.

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Kui teie südame rütmihäire normaliseerimiseks on vaja teha protseduur, mida nimetatakse kardioversiooniks, võtke seda ravimit arsti poolt määratud aegadel; sellega takistate verehüüvete teket nii aju kui ka teiste kehapiirkondade veresoontes.

Kui te võtate Apixaban Accord'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Apixaban Accord'i rohkem kui määratud, **teavitage sellest otsekohe oma arsti**. Võtke ravimipakend endaga kaasa, isegi kui tablette ei ole enam järel.

Kui te võtate Apixaban Accord'i rohkem kui soovitatud, võib teil esineda suurem risk verejooksu tekkeks. Verejooksu tekkimisel võivad vajalikuks osutuda operatsioon, või vereülekanDED või ravi, mis aitab tühistada anti-faktor Xa aktiivsuse.

Kui te unustate Apixaban Accord'i võtta

- Võtke annus niipea kui meelde tuleb ning:
 - võtke järgmine Apixaban Accord'i annus tavalisel ajal;
 - seejärel jätkake nagu tavaliselt.

Kui te ei ole kindel, mida teha või kui võtmata on jäänud rohkem kui üks annus, küsige nõu oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Kui te lõpetate Apixaban Accord'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata, sest kui te lõpetate ravi väga varakult, võib verehüübe tekkerisk olla suurem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kõige sagedasem üldine kõrvaltoime on veritsus, mis võib olla eluohtlik ning vajada otsekohest meditsiinilist sekkumist.

Kui Apixaban Accord'i kasutavad südames verehüüvete tekke ennetamiseks südame rütmihäiretega patsiendid, kellel esines vähemalt üks lisariskitegur, on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- verejooks, sealhulgas:
 - silmadesse;
 - maos või sooles;
 - pärasoolest;
 - veri uriinis;
 - ninast;
 - igemetest;
 - verevalum ja turse;
- aneemia, mis võib põhjustada väsimust või kahvatust;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada nõrkustunnet või kiirenenud südametegevust;
- iiveldus;
- vereanalüüsides võivad ilmneda:
 - gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Aeg ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- verejooks:
 - pea- või seljaajus;
 - suus või veri teie süljes, kui te köhite;

- kõhukoopas või tupest;
- heleda/punase vere esinemine väljaheites;
- operatsioonijärgne verejooks, sealhulgas verevalum ja turse, vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast/sisselõike kohast (haavaeritis) või süstekohal;
- hemorroididest;
- analüüsitulemused, mis osutavad vere sisaldumisele väljaheites või uriinis;
- vereliistakute arvu vähenemine (mis võib mõjutada verehüübivust);
- vereanalüüsides võivad ilmneda:
 - kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates;
 - mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
 - bilirubiini (vere punaliblede laguprodukt) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha ja silmavalgete kollasust.
- nahalööve;
- sügelus;
- juuksekadu;
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkusreaktsioonid), mis võivad põhjustada näo, huulte, suu, keele ja/või kõri turset ning hingamisraskust. Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks:
 - kopsudes või kõris;
 - kõhukoopa taga asetsevas ruumis;
 - lihasesse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- nahalööve, mille korral võivad esineda villid ja väikesed märklaualaadsed lööbeelemendid (keskel olev tume laik on ümbritsetud heledama nahapiirkonnaga, mille ümber on tume rõngas) (*multiformne erüteem*).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veresoonte põletik (vaskuliit), mille tagajärjel võib/võivad tekkida nahalööve või peenetäpiliselt lamedad punased ümmargused laigud nahapinna all või verevalumid.

Kui võtate Apixaban Accord'i jalaveenide ja kopsuveresoonte verehüüvete ravimiseks või nende taastekke ennetamiseks, on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- verejooks, sealhulgas:
 - ninast;
 - igemetest;
 - veri uriinis;
 - verevalum ja turse;
 - maos, soolestikus, pärasoolest;
 - suus;
 - tupest;
- aneemia, mis võib põhjustada väsimust või kahvatust;
- vereliistakute arvu vähenemine (mis võib mõjutada verehüübivust);
- iiveldus;
- nahalööve;
- vereanalüüsides võib ilmneda:
 - gammaglutamüültransferaasi võialaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- madal vererõhk, mis võib põhjustada nõrkustunnet või kiirenenud südametegevust;
- verejooks:
 - silmadesse;
 - suus või veri süljes, kui te köhite;
 - heleda/punase vere esinemine väljaheites;
 - analüüsitulemused, mis osutavad vere sisaldumisele väljaheites või uriinis;
 - operatsioonijärgne verejooks, sealhulgas verevalum ja turse, vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast/sisselõike kohast (haavaeritis) või süstekohalhemorroididest;
 - lihasesse;
- sügelus;
- juuksekadu;
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkusreaktsioonid), mis võivad põhjustada näo, huulte, suu, keele ja/või kõri turset ning hingamisraskust. Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**;
- vereanalüüsides võivad ilmned:
 - kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates;
 - mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
 - bilirubiini (vere punaliblede laguprodukt) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha ja silmavalgete kollasust.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks:
 - pea- või seljaajus;
 - kopsudes.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verejooks:
 - kõhukoopas või selle taga asetsevas ruumis.
- nahalööve, mille korral võivad esineda villid ja väikesed märklaualaadsed lööbelemendid (keskel olev tume laik on ümbritsetud heledama nahapiirkonnaga, mille ümber on tume rõngas) (*multiformne erüteem*);
- veresoonte põletik (vaskuliit), mille tagajärjel võib/võivad tekkida nahalööve või peenetäpilised lamedad punased ümmargused laigud nahapinna all või verevalumid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Apixaban Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Apixaban Accord sisaldab

- Toimeaine on apiksabaan. Iga tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.
- Teised abiained on:
 - tableti sisu: **laktoos (vt lõik 2)**, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat
 - tableti kate: **laktoosmonohüdraat (vt lõik 2)**, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, punane raudoksiid (E172)

Kuidas Apixaban Accord välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „IU2” ja mille teine külg on sile.

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVdC-alumiiniumblistrid on saadaval üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ja 168 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüpropüleenist keermestatud lastekindla korgiga HDPE-pudel sisaldab 60, 100, 168, 180, 200 ja 1000 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Patsiendi ohutuskaart: kasutusjuhend

Koos pakendi infolehega on Apixaban Accord'i karbis ka patsiendi ohutuskaart või teie arst võib anda teile sarnase kaardi. See patsiendi ohutuskaart sisaldab teavet, mis on kasulik teile ning hoiatab teisi arste, et te võtate Apixaban Accord'i. **Te peate kandma seda kaarti alati endaga kaasas.**

1. Võtke see kaart.
2. Vajadusel eraldage soovitud keeleversioon (seda lihtsustavad perforeeritud servad).
3. Täitke järgmine osa ise või paluge oma arstil seda teha
 - Nimi:
 - Sünniaeg:
 - Näidustus:
 - Annus: mg kaks korda ööpäevas
 - Arsti nimi:
 - Arsti telefoninumber:
4. Voltige kaart kokku ja kandke seda alati endaga kaasas.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.