

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aboxoma 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg apiksabaani.
INN. *Apixabanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 91 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Pruunikaskollased ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus "5".

Tableti mõõtmed: pikkus x laius ligikaudu 10,5 x 5,5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu eelnev ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk; vanus ≥ 75 aastat, hüpertensioon, diabeet, sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass \geq II).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (non-valvular atrial fibrillation, 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 kreatiniinitase $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromooli/l).

Ravi peab olema pikaajaline.

SVT ja KATE ravi ning SVT ja KATE taastekke 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. Soovitatavad annused (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
SVT ja/või KATE taastekke 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 Aboxoma[®] võtma otsekohe ning seejärel jätkama ravimi manustamist kaks korda ööpäevas nagu varem.

Ravi muutmine

Parenteraalsetelt antikoagulantidelt võib Aboxoma[®]le (ja vastupidi) üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal (vt lõik 4.5). Mainitud ravimeid ei tohi samaaegselt manustada.

Üleminek vitamiin K antagonistide (VKA) kasutamisele Aboxoma[®]le

Kui patsient läheb vitamiin K antagonistiga (VKA) kasutamisele üle Aboxoma[®]le, tuleb varfariini või muu VKA kasutamine lõpetada ja Aboxoma kasutamist alustada, kui rahvusvaheline normitud suhe (*international normalised ratio*, INR) on < 2.

Üleminek Aboxoma kasutamisele vitamiin K antagonistiga (VKA)

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

Eakad

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 alguses, „Annuse vähendamine“).

Neerukahjustus

Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele kehtivad järgmised soovitusel:

- SVT ja KATE raviks ning SVT ja KATE taastekke ennetamiseks (VTET) ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2);
- ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja kelle seerumi kreatiniin on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromooli/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 SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt);
- mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia (NVAF) patsientidel ajuinfarkti 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

Aboxoma on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt olulise verejooksuhuga (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 tase $\geq 1,5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist. Seetõttu peab Aboxoma't nendel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Enne Aboxoma 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 vähendamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2 alguses, „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

Apiksabaaniga ravi võib alustada või jätkata kardioversiooni vajavatel NVAF-patsientidel.

Patsientidel, kes ei ole varem antikoagulantravi saanud, tuleb kehtivate ravijuhendite kohaselt kaaluda enne kardioversiooni vasaku koja trombi välistamist piltuuringuga (nt transösofageaalne ehk kardioograafia (*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“ eespool).

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 juhistega.

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

Aboxoma ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Aboxoma tuleb neelata koos veega, kas koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kes ei ole võimelised tablette tervena alla neelama, võib Aboxoma 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 Aboxoma tabletid purustada ja suspendeerida 60 ml vees või 5% glükoosi vesilahuses ja manustada kohe nasogastraalsondi kaudu (vt lõik 5.2).

Purustatud Aboxoma 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 verejooksuohut (vt lõik 5.2).
- Haiguskolle või seisund, mis võib olla raske veritsuse oluliseks riskifaktoriks. Siia kuuluvad olemasolev või hiljuti esinenud seedekulga haavand, suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvaja 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), 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

Verejooksuoh

Sarnaselt teiste antikoagulantidega tuleb apiksabaaniga ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida verejooksunähtude suhtes. Ravimit on soovitatav ettevaatusega kasutada haigusseisundite korral, millega kaasneb suurenenud verejooksuoh. 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 trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate 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 antiagregantravi, tuleb enne selle ravi kombineerimist apiksabaaniga 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 antiagregantravi 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 ei esinenud kodade virvendusarütmia, kuid esinesid mitmed südamega seotud ja mitteseotud kaasuvad haigused ning kes said atsetüülsalitsüülhapet või atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeli kombinatsiooni, teatati ISTH 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, 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 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

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 (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).

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) ning patsientidel, kelle seerumi kreatiniinitase on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromooli/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 $> 2 \times$ ULN või üldbilirubiin $\geq 1,5 \times$ 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 seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir). Nende ravimite toime 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, fenütoin, 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 ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning SVT ja KATE taastekke 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 tromboplastiiniaeg (aPTT)]. Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimistestides täheldatud muutused väikesed ning väga varieeruvad (vt lõik 5.1).

Teave abiainetel kohta

Laktoos

Aboxoma sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab 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 seentevastased 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) toimele, 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) toimele, 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) toimele, 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 languseni. 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 ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevälvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning SVT ja KATE taastekke 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 ilmnenud 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 trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate 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 sulfüünpürasoon) või trombolüütiliste ainetega on kogemus piiratud. Kuna need ravimid suurendavad verejooksu riski, siis nende ainete 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. Kontsentratsioonis kuni 20 μM 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 imikule.

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

Aboxoma ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili 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 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 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	Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe	SVT ja KATE ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine (VTEt)
----------------------------	--	--

	või enama riskiteguriga (NVAF)	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Ancemia	Sage	Sage
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	Sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
Ülitundlikkus, allergiline ödeem ja anafülaksia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
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 analüüsid, aspartaataminotransfera asi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gammaglutamüültransf eraasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage

Alaniinaminotransferaas i 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
<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>		
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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Apiksabaani üleannustamise tagajärjel võib suurendada 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 aktiivsõe manustamine 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani 20 mg annuse suukaudset manustamist apiksabaani kontsentratsioonija 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 aktiivsõe manustamine olla kasulik apiksabaani üleannustamise või kogemata toimunud manustamise korral.

Olukordadeks, kus eluohtliku või ravile allumatu verejooksu peatamiseks tuleb antikoagulantide toimet tühistada, on saadaval aine, mis tühistab faktor Xa inhibiitorite toimet (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 paritsiaalset 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 on esitatud prognoositava tasakaalukontsentratsiooni plasmataase ja anti-faktor Xa aktiivsus. Mittevalvulaarse kodade vrvendusrütmiga patsientidel, kes võtavad apiksabaani ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 1,7-kordset kõikumist. Patsientidel, kes saavad apiksabaani SVT ja KATE raviks või SVT ja KATE taastekke ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 2,2-kordset kõikumist.

Tabel 3. Apiksabaani prognoositav tasakaalukontsentratsiooni plasmataase 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>Ajuinfarkti 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

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade vrvendusrütmia (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 vrvendusrütmiga 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 topeltpimedal 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 CHADS₂ skoor oli 2,1 ja 18,9% patsientidest oli esinenud ajuinfarkt 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 virvendusarütmiaiga patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9120 n (% aastas)	Varfariin n=9081 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	p- väärtus
Ajuinfarkt 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 ajuinfarkti ja süsteemse emboolia esinemist keskuse erinevate TTR-i tasemetega arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani riskisuhe varfariiniga võrreldes 0,73 (95% usaldusintervall; 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 virvendusarütmiaiga patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9088 n (% aastas)	Varfariin n=9052 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	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 alarühmades, sealhulgas CHADS₂ skoori, vanuse, kehakaalu, soo,

neerufunktsiooni seisundi, eelneva ajuinfarkti 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 alarühmades, sealhulgas CHADS₂ skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva ajuinfarkti 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 ajuinfarkt 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 soovinud vitamiin K antagonistiga (21,3%), patsiendi puhul ei saanud olla kindel, et ta järgib vitamiin K antagonistiga 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 plaanitust varem, sest ilmnisid selged tõendid ajuinfarkti 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 atsetüülsalitsüülhappes 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 virvendusarütmia patsientidel AVERROESI uuringus

	Apiksabaan n=2807 n (% aastas)	Atsetüül- salitsüülhappe n=2791 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	p-väärtus
Ajuinfarkt 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- salitsüülhappe n=2780 n (% aastas)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)	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.

† Kliiniliselt oluline, mitteraske

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 kriteeriumid 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 mittehalvemuse kohta ja p < 0,0001 paremuse kohta). Vitamiin K antagonistide saanud patsientide rühma kohta TTR-i alarühmade 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 esmase 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 teiseste tulemusnäitajatena, kasutades liittulemusnäitajaid. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdlusest nähtus, et surma või taashospitaliseerimise

liittumusnäitaja ilmnes 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) liittumusnäitaja ilmnes 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 liittumusnäitaja ilmnes 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) liittumusnäitaja ilmnes 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% usaldusintervall 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 ohutuslaseid tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

SVT ja KATE ravi ning SVT ja KATE taastekke 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 SVT ja/või KATE taastekke 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% usaldusintervall; 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 8).

Tabel 8. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY uuringus

	Apiksabaan n=2609 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2635 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusintervall)
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% usaldusintervall (0,5; 1,6)] või SVT tõttu [suhteline risk 0,8; 95% usaldusintervall (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% usaldusintervall (0,17; 0,55), p-väärtus < 0,0001] (vt tabel 9).

Tabel 9. Verejooksu tulemused AMPLIFY uuringus

	Apiksabaan n=2676 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2689 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusintervall)
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 madalam. 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 surmajuhtude esmase tulemusnäitaja alusel platseebost statistiliselt oluliselt paremad (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY-EXT uuringus

	Apiksabaan			Suhteline risk (95% usaldusintervall)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	Platseebo (N=829)	Apiksabaan 2,5 mg apiksabaani vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg apiksabaani 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 surmajuhtud	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-veresoonkonnaga 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 koontulemusnäitaja 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 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, kergeate 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% usaldusintervall)	
	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 Aboxoma'ga 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 (Vss) 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-oksopiperidinüülrühma 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 plasmas, 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 tõus oli korrelatsiooniga neerufunktsiooni langusega, mida hinnati mõõdetud kreatiiniini kliirensi järgi. Kerge (kreatiiniini kliirens 51...80 ml/min), keskmise raskusega (kreatiiniini kliirens 30...50 ml/min) ja raske (kreatiiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustuse korral suurenes apiksabaani plasmakontsentratsioon (AUC) vastavalt 16, 29 ja 44% võrreldes isikutega, kellel oli normaalne kreatiiniini 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-loomte 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:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Naatriumlaurüülsulfaat
Hüdroksüetüütselluloos
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/PVDC/PVC läbipaistev foolium//Alumiinium foolium): 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.
Patsiendi hoiatuskaart on igas ravimi pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1045021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.11.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2021