

VODIČ ZA PROPISIVAČA

Apiksaban ZADA

apiksaban

Ovaj vodič predstavlja edukativni materijal koji je obavezan kao uslov za stavljanje lijeka APIKSABAN ZADA (apiksaban) u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promotivnog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka.

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamjenjuju one navedene u rezimeu glavnih karakteristika lijeka koji sadrže apiksaban. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate rezime glavnih karakteristika lijeka (dostupan na www.almbih.gov.ba)

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama ZADE Pharmaceuticals d.o.o.: <https://zada.ba/proizvodi/> i Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH) u dijelu Farmakovigilansa/Mjere minimizacije rizika.

Ovaj edukacijski materijal, u papirnatom obliku, možete dodatno zatražiti i od stručnih suradnika kompanije ZADA Pharmaceuticals d.o.o. ili u odjelu Regulatorni poslovi kompanije na tel. 035/551-140 ili putem adrese elektronske pošte na zada@zada.ba, gdje također možete dobiti i sve informacije vezano uz ovaj lijek

Cilj ovog edukativnog materijala je dodatno smanjenje rizika od krvarenja povezanog sa primjenom apiksabana i obezbjeđivanje smjernica zdravstvenim stručnjacima za postupanje u vezi sa ovim rizikom.

SADRŽAJ

Kartica sa upozorenjima za pacijenta	1
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika	1
Preporučeno doziranje	1
Smanjenje doze	2
Propuštena doza	2
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	2
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre	3
Pacijenti koji se podvrgavaju ablaciji katetera	3
Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji	3
Terapijska indikacija: Terapija tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod draslih	4
Preporučeno doziranje	4
Propuštena doza	5
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	5
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre	5
Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća	6
Pacijenti sa aktivnim karcinomom	6
Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena	6
Preporučeno doziranje	6
Propuštena doza	7
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	7
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre	7
Prelazak na apiksaban i sa apiksabana na drugu terapiju	7
Populacije sa mogućim povećanim rizikom od krvarenja	8
Hirurške i invazivne procedure	10
Privremeni prestanak primjene	11
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija	11
Postupanje u slučaju predoziranja i krvarenja	13
Primjena testova koagulacije	13

Kartica s upozorenjima za pacijenta

Svaki pacijent kojem je propisan apiksaban 2,5 mg ili 5 mg treba dobiti karticu s upozorenjima za pacijenta i objašnjenjem važnosti i posljedica antikoagulantne terapije. Kartica s upozorenjima za pacijenta također se nalazi u pakovanju lijeka zajedno s uputama za lijek.

Ljekar koji propisuje ovaj lijek treba s pacijentom razgovarati o važnosti pridržavanja propisane terapije, znakovima i simptomima krvarenja i o tome kada je potrebno potražiti pomoć od zdravstvenih radnika.

Ova Kartica s upozorenjima za pacijenta sadrži informacije o antikoagulantnoj terapiji, kao i važne kontakt informacije u hitnim slučajevima.





Pacijentima treba savjetovati da karticu s upozorenjima za pacijenta uvijek nose sa sobom ili je pokažu svim zdravstvenim radnicima. Također ih trebamo podsjetiti da je potrebno obavijestiti zdravstvene radnike da uzimaju apiksaban u slučaju planirane operacije ili podvrgavanja invazivnim procedurama.

Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVA) koji imaju jedan ili više faktora rizika.

Faktori rizika za moždani udar kod NVA uključuju prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad, dob ≥ 75 godina, hipertenziju, dijabetes melitus, simptomatsko zatajenje srca (NYHA klasa $\geq II$).

Preporučena doza

Preporučena doza apiksabana je 5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno, sa dovoljno vode, sa ili bez hrane. Terapija treba da se nastavi dugoročno (Slika 1)

 UJUTRO	 UVEČE
 5 mg	 5 mg

Slika 1

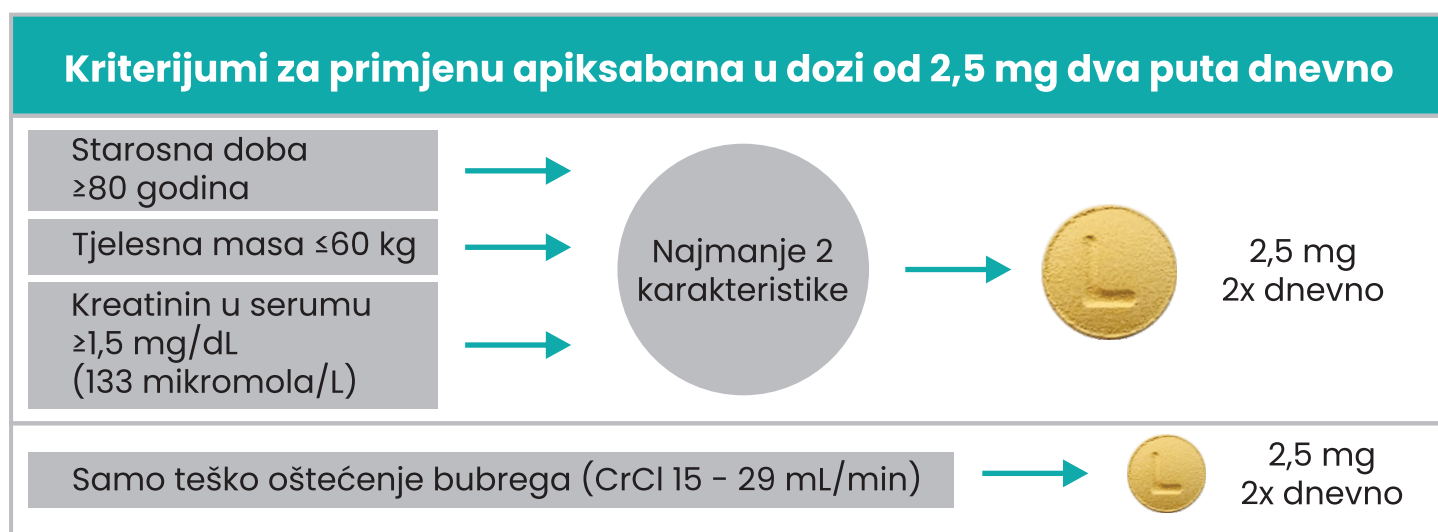
Kod pacijenata koji ne mogu progutati cijelu tabletu, tablete apiksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, 5% dekstrozi u vodi (D5W), soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke i odmah primijeniti oralno.

Alternativno, tablete apiksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u 60 mL vode ili 5% otopini dekstroze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete apiksabana stabilne su u vodi, 5% otopini dekstroze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

Smanjenje doze

Kod pacijenata s najmanje dvije od sljedećih karakteristika: dob ≥ 80 godina, tjelesna težina ≤ 60 kg ili kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L), preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno (Slika 2).

Pacijentima s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina [CrCl] 15–29 mL/min) kod kojih su isključeni drugi kriteriji, također treba dati dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno (Slika 2).



Slika 2

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, pacijent treba odmah uzeti apiksaban i zatim nastaviti uzimati lijek dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Oštećenje funkcije bubrega	
Dijaliza	Ne preporučuje se.
Bubrežna insuficijencija (CrCl < 15 mL/min)	Ne preporučuje se.
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15–29 mL/min)	Smanjenje doze 2,5 mg dva puta dnevno
Blago (CrCl 51–80 mL/min) do umjereno (CrCl 30–50 mL/min) oštećenje funkcije bubrega	5 mg dva puta dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze osim ako pacijent ispunjava kriterije za smanjenje doze na 2,5 mg dva puta dnevno na osnovu godina, tjelesne mase i/ili kreatinina u serumu (vidjeti odjeljak o doziranju)

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Povezana bolest jetre s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindicirano.
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se.
Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B)	Koristiti s oprezom Nije potrebno prilagođavanje doze.

Prije početka terapije apiksabanom, treba provesti laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti s povišenim vrijednostima enzima jetre alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti ili s vrijednostima ukupnog. Vrijednosti bilirubina $\geq 1,5$ puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bile uključene u kliničko ispitivanje. Stoga se apiksaban treba koristiti s oprezom u ovoj populaciji.

Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji

Pacijenti mogu nastaviti uzimati apiksaban tokom operacije kateterske ablacije zbog fibrilacije atrijske.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Terapija apiksabanom može se započeti ili nastaviti kod pacijenata sa NVAF koja zahtijeva kardioverziju. Prije kardioverzije kod pacijenata koji prethodno nisu liječeni antikoagulansima, potrebno je razmotriti upotrebu slikovno vođenog pristupa (npr. transezofagealna ehokardiografija). TEE] ili kompjuterizovana tomografija [engl. computed tomographic scan– CT]) kako bi se isključilo postojanje tromba u lijevoj pretkomori u skladu sa važećim medicinskim smjernicama. Kod pacijenata kod kojih je prvobitno otkriven intrakardijalni tromb, treba slijediti službene medicinske smjernice prije kardioverzije.

Status pacijenta	Pacijent ispunjava kriterijume za smanjenje doze?	Režim doziranja
Započinjanje terapije apiksabanom	NE	5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije
	DA	2,5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije
Ako je kardioverzija potrebna prije nego što se primjeni pet doza apiksabana	NE	Udarna doza od 10 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a zatim 5 mg dva puta dnevno
	DA	Udarna doza od 5 mg najmanje 2 sata pre kardioverzije, a zatim 2,5 mg dva puta dnevno

Za sve pacijente potrebno je tražiti potvrdu da je pacijent pacijent prije kardioverzije primio apiksaban kako je propisano. Preporuke službenih smjernica treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluke o početku ili nastavku terapije za primjenu antikoagulantne terapije kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapijska indikacija: Terapija duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevencija ponovne pojave (recidiva) DVT i PE kod odraslih.












Preporučena doza

Preporučena doza apiksabana za akutnu terapiju DVT i terapiju PE je 10 mg dva puta dnevno oralno tokom prvih 7 dana, zatim 5 mg dva puta dnevno oralno, sa dovoljno vode, sa ili bez hrane.

Prema dostupnim medicinskim smjernicama, kratkotrajna terapija (najmanje 3 mjeseca) preporučuje se pacijentima koji imaju glavne prolazne/reverzibilne faktore rizika (npr. nedavna operacija, trauma, Imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana za prevenciju ponovne pojave duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno, s dovoljnom količinom vode, sa ili bez hrane.

Kada je indicirana prevencija DVT i PE, doza od 2,5 mg dva puta dnevno se uvodi nakon završetka šestomjesečne terapije apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, tj. terapije drugim antikoagulansom, kao što je prikazano na Slici 3.

REŽIM DOZIRANJA	 UJUTRO	 UVEČE	DNEVNA DOZA
Terapija akutne DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca)			
Dan 1–7: 10 mg 2x dnevno	 5 mg  5 mg	 5 mg  5 mg	20 mg
Dan 8 i nadalje: 5 mg 2x dnevno	 5 mg	 5 mg	10 mg
Prevencija rekurencije DVT i/ili PE nakon završetka šestomjesečne antikoagulantne terapije			
2,5 mg 2x dnevno	 2,5 mg	 2,5 mg	 5 mg

Slika 3

Trajanje cijele terapije treba prilagoditi svakom pacijentu nakon pažljive procjene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja.

Kod pacijenata koji ne mogu progutati cijelu tabletu, tablete apiksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, 5% rastvoru dekstroze u void (D5W), soku od jabuke ili pomiješati s umakom od jabuke i odmah oralno primijeniti. Alternativno, tablete apiksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u 60 mL vode ili 5% rastvoru dekstroze u vodi i odmah dati putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, 5% rastvoru dekstroze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, pacijent treba odmah uzeti apiksaban a zatim nastaviti uzimati lijek dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega	
Dijaliza	Ne preporučuje se.
Bubrežna insuficijencija (CrCl <15mL/min)	Ne preporučuje se.
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15–29mL/min)	Primjenjivati s oprezom.
Blago (CrCl 51–80mL/min) do umjereno (CrCl 30–50mL/min) oštećenje funkcije bubrega	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Povezana bolest jetre s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindicirano.
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se.
Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B)	Koristiti s oprezom Nije potrebno prilagođavanje doze.

Prije početka terapije apiksabanom, treba provesti laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti s povišenim vrijednostima enzima jetre ALT/AST >2 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti ili s vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Stoga, apiksaban treba koristiti s oprezom u ovoj populaciji.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa plućnom embolijom ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija.

Pacijenti sa aktivnim rakom

Sigurnost i efikasnost apiksabana u terapiji duboke venske tromboze (DVT), terapiji PE i prevenciji ponovne pojave DVT i PE (VTEt) kod pacijenata sa aktivnim rakom nije utvrđena.

Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj operaciji zamjene kuka ili koljena.

Preporučeno doziranje

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno, sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sati nakon operacije.

Ordinirajući ljekar treba da uzme u obzir potencijalne koristi ranijeg postizanja antikoagulantnog efekta za VTE profilaksu, kao i rizike od postoperativnog krvarenja, prilikom odlučivanja o vremenu primjene lijeka u skladu sa preporučenim vremenskim okvirom.

Kod pacijenata koji se podvrgavaju **hirurškoj zamjeni kuka**, preporučeno trajanje terapije je 32 do 38 dana.

Kod pacijenata koji se podvrgavaju **hirurškoj zamjeni koljena**, preporučeno trajanje terapije je 10 do 14 dana.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju cijelu tabletu, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru dekstroze u vodi (DW5), soku od jabuke ili da se pomiješaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primjene. Alternativno, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60mL vode ili 5% rastvoru dekstroze u vodi i odmah da se primjene putem nazogastrične sonde. Izdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, 5% rastvoru dekstroze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, pacijent treba odmah uzeti apiksaban, a zatim nastaviti uzimati lijek dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega	
Dijaliza	Ne preporučuje se.
Bubrežna insuficijencija (CrCl <15mL/min)	Ne preporučuje se.
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15–29mL/min)	Primjenjivati s oprezom.
Blago (CrCl 51–80mL/min) do umjereno (CrCl 30–50mL/min) oštećenje funkcije bubrega	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Povezana bolest jetre s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindicirano.
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se.
Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B)	Koristiti s oprezom Nije potrebno prilagođavanje doze.

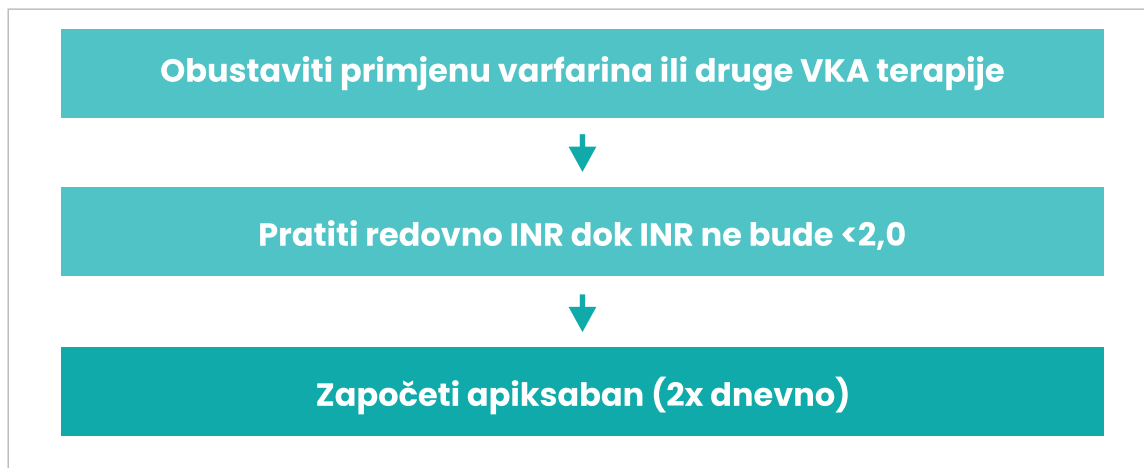
Prije početka terapije apiksabanom, treba provesti laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti s povišenim vrijednostima enzima jetre ALT/AST >2 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti ili s vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Stoga, apiksaban treba koristiti s oprezom u ovoj populaciji.

Prelazak na apiksaban i s apiksabana na drugu terapiju

Prelazak s parenteralne antikoagulantne terapije na terapiju apiksabanom (i obrnuto) može se izvršiti pri sljedećoj planiranoj dozi. Ovi lijekovi se ne smiju uzimati istovremeno.

Prelazak s terapije antagonistima vitamina K (VKA) na apiksaban

Kada pacijenti prelaze s terapije antagonistima vitamina K (VKA) na apiksaban, varfarin ili drugu VKA terapiju treba prekinuti i s uzimanjem apiksabana kada je međunarodni normalizirani omjer (INR) < 2,0 (Slika 4).



Slika 4

Prelazak s apiksabana na terapiju VKA

Kada pacijenti prelaze s apiksabana na terapiju antagonistima vitamina K, apiksaban treba nastaviti uzimati najmanje još dva dana nakon početka VKA terapije. Nakon dva dana istovremene primjene apiksabana i VKA terapije, INR treba odrediti prije sljedeće planirane doze apiksabana. Zatim nastaviti s istovremenom primjenom apiksabana i VKA terapije dok INR ne dostigne vrijednosti $\geq 2,0$.

Populacije s mogućim povećanim rizikom od krvarenja.

Nekoliko podgrupa pacijenata ima povećan rizik od krvarenja i treba ih pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma komplikacija povezanih s krvarenjem. Apiksaban se mora koristiti s oprezom u stanjima u kojima postoji povećan rizik od krvarenja. Primjenu apiksabana treba prekinuti ako dođe do obilnog krvarenja.

Lezija ili stanje ako se smatra značajnim faktorom rizika za obilno krvarenje i gdje je upotreba kontraindicirana

Ovo uključuje:

- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja
- Postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus
- Prisustvo malignih neoplazmi s visokim rizikom od krvarenja
- Nedavna povreda mozga ili kičmene moždine
- Nedavna operacija mozga, kičmene moždine ili oftalmološka operacija
- Nedavno intrakranijalno krvarenje
- Poznate ili sumnjive ezofagealne varikozitete, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije

Interakcije s drugim lijekovima koji utiču na hemostazu

<p>Antikoagulansi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefrakcionirani heparin, heparini male molekularne mase (npr. enoksaparin, dalteparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks) • Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran) 	<p>Zbog povećanog rizika od krvarenja istovremena primjena apiksabana sa bilo kojim drugim antikoagulantnim lijekom je kontraindikovana, osim u specifičnom slučaju prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju, kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom ablacije katetera za atrijalnu fibrilaciju.</p>
<p>Inhibitori agregacije trombociti, SSRI/SNRI i NSAID</p>	<p>Istovremena primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja Apiksaban treba koristiti s oprezom tokom istovremene primjene sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID), acetilsalicilnom kiselinom (ASA) i/ili inhibitorima P2Y12 (npr. klopidogrel) Iskustvo s istovremenom primjenom s drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran i sulfpirazon) ili trombolitičkim lijekovima je ograničeno. Kako ovi lijekovi povećavaju rizik od krvarenja, ne preporučuje se istovremena primjena s apiksabanom</p>

Faktori koji mogu povećati izloženost apiksabanu / povećati koncentracije apiksabana u plazmi

<p>Oštećenje funkcije bubrega</p>	<p>Pogledajte odjeljke o doziranju za pacijente s oštećenom funkcijom bubregaza svaku pojedinačnu indikaciju</p> <p>Primjena se ne preporučuje kod pacijenata sa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upotreba se ne preporučuje kod pacijenata sa CrCl <15 mL/min ili pacijenata na dijalizi • Nije potrebno prilagođavanje doze pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega <p>Pacijenti sa NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15–29 mL/min) trebaju primati dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno • Pacijenti sa serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L) i dobom ≥ 80 godina ili fizičkom težinom ≤ 60 kg trebaju primati dozu apiksabana 2,5 mg dva puta dnevno
-----------------------------------	---

Faktori koji mogu povećati izloženost apiksabanu / povećati koncentracije apiksabana u plazmi

Stariji pacijenti	Nije potrebno prilagođavanje doze Pacijenti sa NVAF • Nije potrebno prilagođavanje doze, osim ako nisu prisutni drugi faktori
Mala tjelesna masa ≤60 kg	• Nije potrebno prilagođavanje doze Pacijenti sa NVAF • Nije potrebno prilagođavanje doze, osim ako nisu prisutni drugi faktori
Istovremena primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp	• Upotreba apiksabana se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju sistemsku terapiju jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antifungalni lijekovi (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir)
Istovremena primjena sa lijekovima koji se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp	Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana kada se primjenjuje istovremeno sa npr. amiodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, kinidinom i verapamilom

Faktori koji mogu smanjiti izloženost apiksabanu / smanjiti koncentracije apiksabana u plazmi

Istovremena primjena sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp	• Istovremena primjena apiksabana sa jakim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može dovesti do ~50% smanjenja izloženosti apiksabanu i treba je provoditi s oprezom. Liječenje duboke venske tromboze ili plućne embolije • Upotreba apiksabana se ne preporučuje
---	---

Hirurški i invazivni postupci

Prije elektivne operacije ili invazivnih postupaka (isključujući kardioverziju i katetersku ablaciju) s rizikom od krvarenja treba prekinuti primjenu apiksabana.

Ako se hirurški ili invazivni postupci ne mogu odgoditi, treba ih izvesti s odgovarajućim oprezom, uzimajući u obzir povećani rizik od krvarenja. Ovaj rizik od krvarenja treba procijeniti u odnosu na hitnost intervencije.

U slučaju da pacijent na terapiji apiksabanom zahtijeva elektivnu hiruršku ili invazivnu proceduru povezanu s povećanim rizikom od krvarenja, primjenu apiksabana treba prekinuti dovoljno rano prije planiranog postupka kako bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog s primjenom antikoagulantne terapije. Poluvrijeme eliminacije apiksabana je oko 12 sati.

Budući da je apiksaban reverzibilni inhibitor faktora Xa, njegov antikoagulantni učinak se smanjuje u roku od 24 do 48 sati nakon posljednje doze.

Prekid terapije apiksabanom prije elektivne operacije hirurških/invazivnih procedura	
Nizak rizik od krvarenja (uključujući procedure kod kojih postoji krvarenje, ako se dogodi, minimalno, nije na kritičnom mjestu i/ili se može lako kontrolirati jednostavnom mehaničkom hemostazom)	Najmanje 24 sata prije elektivnih hirurških ili invazivnih procedura
Umjeren ili visok rizik od krvarenja (uključuje procedure za koje vjerovatnoća klinički značajnog krvarenja ne može biti isključena ili za koje je rizik od krvarenja neprihvatljiv)	Najmanje 48 sati prije elektivnih hirurških operacija ili invazivnih procedura

Privremeni prekid primjene

Prekid uzimanja antikoagulansa, uključujući apiksaban, kod aktivnog krvarenja, elektivne operacije ili invazivnih procedura, dovodi pacijente do povećanog rizika od tromboze. Prekid antikoagulantne terapije treba izbjegavati, ali ako je privremeni prekid antikoagulantne terapije apiksabanom neophodan iz bilo kojeg razloga, treba je prekinuti što je prije moguće i ponovo uključiti u terapiju, kada klinička situacija to dozvoli i kada se uspostavi odgovarajuća hemostaza.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

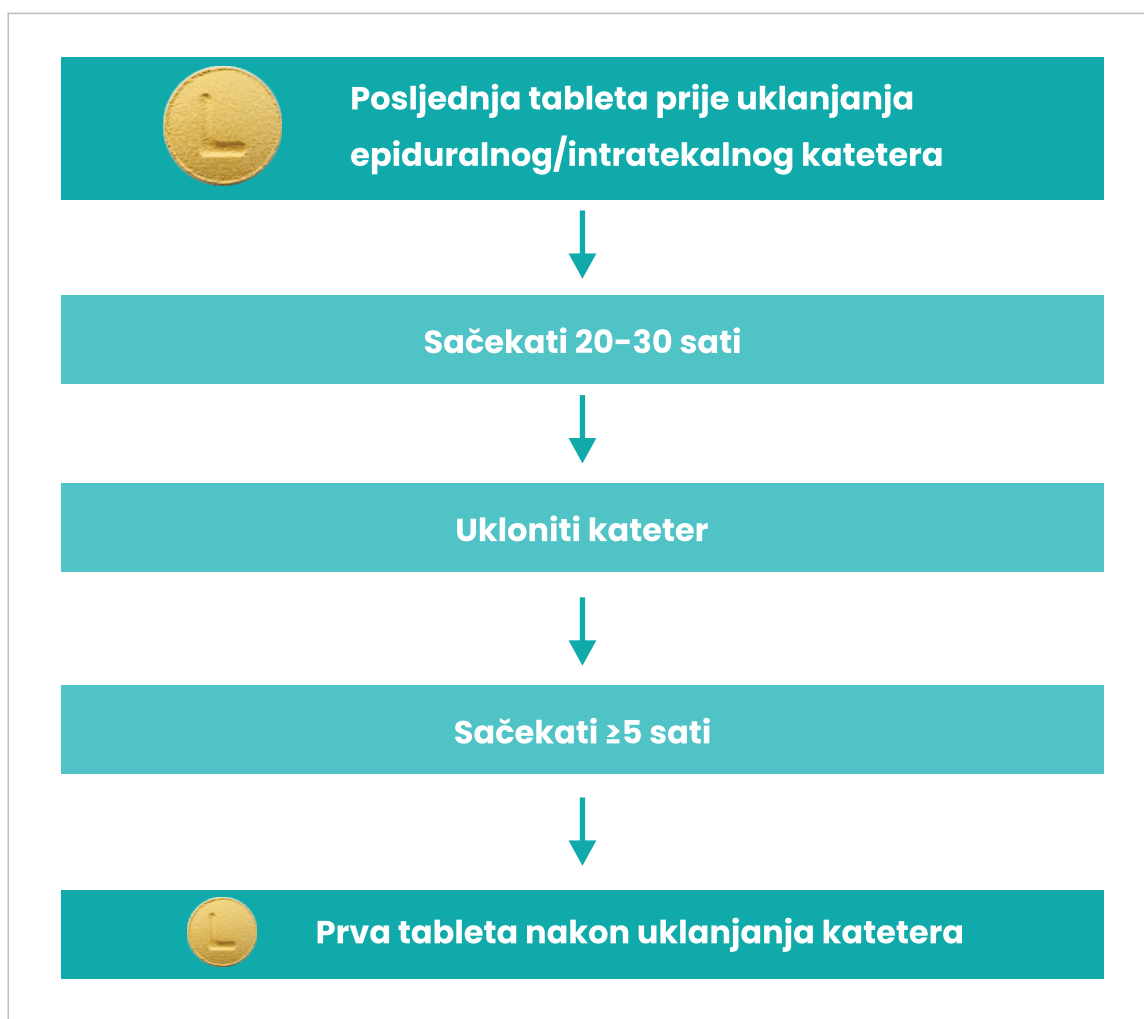
Kod pacijenata koji se podvrgavaju neuraksijalnoj anesteziji (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalnoj/epiduralnoj punkciji i primaju antitrombocitnu terapiju kako bi se spriječile tromboembolijske komplikacije, postoji rizik od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do produžene ili trajne paralize. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti postoperativno najmanje 5 sati prije primjene prve doze apiksabana.

Vodič za upotrebu apiksabana kod pacijenata s perzistentnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima

Nema kliničkog iskustva s upotrebom apiksabana kod trajnih intratekalnih ili epiduralnih katetera.

U slučaju da postoji takva potreba i na osnovu općih farmakokinetičkih karakteristika apiksabana, vremenski interval od 20–30 sati (tj. dvije eliminacijske polovine) između posljednje doze apiksabana i povlačenja katetera, te najmanje jednu dozu treba izostaviti prije povlačenja katetera. Sljedeća doza apiksabana može se dati najmanje 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i sa svim antikoagulantnim lijekovima, iskustvo s neuraksijalnom blokadom je ograničeno i stoga se savjetuje izuzetan oprez pri upotrebi apiksabana u prisustvu neuraksijalne blokade (Slika 5).

Pacijente treba često pratiti zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se uoči neurološki slom, neophodna je hitna dijagnoza i terapija.



Slika 5

Postupak u slučaju predoziranja i krvarenja

Predožiranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

U slučaju hemoragičnih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Također treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurška hemostaza, transfuzija svježe smrznute plazme ili primjena lijeka za poništavanje učinka inhibitora faktora Xa.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, oralna primjena apiksabana kod zdravih ispitanika u dozama do 50 mg dnevno tokom 3 do 7 dana (25 mg dva puta dnevno tokom 7 dana ili 50 mg jednom dnevno tokom 3 dana) nije dovela do klinički relevantnih nuspojava.

Kod zdravih ispitanika, nakon uzimanja doze od 20 mg apiksabana, primjena aktivnog uglja nakon 2 sata smanjila je prosječnu PIK vrijednost apiksabana za 50%, a nakon 6 sati za 27%. I nije imala uticaja na C_{max} apiksabana.

Prosječno poluvrijeme eliminacije apiksabana smanjilo se sa 13,4 sata kada je lijek koji se primjenjuje sam 5,3 sata uz primjenu aktivnog uglja 2 sata kasnije apiksaban, tj. nakon 4,9 sati kada se aktivni ugalj koristi 6 sati kasnije apiksaban. Stoga, upotreba aktivnog uglja može biti korisna u liječenju predožiranja apiksabanom ili slučajnog gutanja.

U situacijama kada je potrebno poništavanje antikoagulantnog efekta zbog životno opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, dostupan je lijek za poništavanje inhibitora faktora Xa. Također, treba razmotriti upotrebu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. kod osoba koje primaju apiksaban. Ovisno o toku krvarenja, treba razmotriti ponovnu primjenu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većeg krvarenja treba razmotriti konsultacije sa specijalistom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila PIK vrijednost apiksabana za 14% kod ispitanika u završnoj fazi bubrežne bolesti, nakon oralne primjene jedne doze apiksabana od 5 mg. Na osnovu toga, malo je vjerovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predožiranja apiksabanom.

Primjena testova koagulacije

Rutinsko praćenje izloženosti apiksabanu nije potrebno tokom terapije. Međutim, kalibrirani kvantitativni test anti-faktora Xa može biti koristan u izuzetnim situacijama kada informacije o izloženosti lijeku mogu pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. predožiranje i hitne operacije.

Protrombinsko vrijeme (PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)

Promjene uočene u testovima koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne većem stepenu volatilnosti. Njihova primjena se ne preporučuje za procjenu farmakodinamičkog učinka apiksabana.

U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina mjere stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Određivanje aktivnosti protiv faktora Xa

Aktivnost apiksabana protiv faktora Xa dokazana je smanjenjem aktivnosti enzima faktora Xa u nekoliko komercijalnih kompleta protiv faktora Xa, međutim rezultati se razlikuju od kompleta do kompleta. Podaci kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom® heparin hromogeni test. Aktivnost protiv faktora Xa je gotovo linearna u odnosu na koncentraciju apiksabana u plazmi i dostiže maksimalne vrijednosti u vrijeme postizanja maksimalnih koncentracija apiksabana u plazmi. Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i aktivnosti protiv faktora Xa je gotovo linearan u širokom rasponu doza apiksabana.

Tabela 1 prikazuje predviđenu izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i vrijednosti aktivnosti protiv faktora Xa za svaku indikaciju. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za prevenciju VTE nakon elektivne operacije zamjene kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalne i minimalne koncentracije manja od 1,6 puta. Kod pacijenata s nevakualnom atrofičnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) koji primaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalne i minimalne koncentracije manja od 1,7 puta. Kod pacijenata koji primaju apiksaban za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije (DVT) te za prevenciju ponovne pojave DVT i plućne embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalne i minimalne koncentracije manja od 2,2 puta.

Tabela 1.

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti anti-faktorske Xa aktivnosti				
	apiksaban C _{max} (ng/mL)	apiksaban C _{min} (ng/mL)	maksimalna anti-Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL)	minimalna anti-Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL)
	medijana [5-ti, 95-ti percentil]			

Prevenција VTE: elektivna operacija zamjene kuka ili koljena

2,5 mg 2x dnevno	77 [41;146]	51 [23;109]	1,3 [0,67;2,4]	0,84 [0,37;1,8]
---------------------	----------------	----------------	-------------------	--------------------

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti anti-faktorske Xa aktivnosti

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF

2,5 mg 2x dnevno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2x dnevno*	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]

Terapija duboke venske tromboze (DVT), terapija plućne embolije (PE),
prevencija ponovne pojave DVT i PE

2,5 mg 2x dnevno*	67 [30;153]	32 [11;90]	1,0 [0,46;2,5]	0,49 [0,17;1,4]
5 mg 2x dnevno*	132 [59;302]	63 [22;177]	2,1 [0,91;5,2]	1,0 [0,33;2,9]
10 mg 2x dnevno*	251 [111;572]	120 [41;335]	4,2 [1,8;10,8]	1,9 [0,64;5,8]

* Populacija prilagođena dozi na osnovu 2 od 3 kriterija za smanjenje doze, kao što je prikazano na Slici 2

Prijavljivanje neželjenih dejstava

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: nld@almbih.gov.ba).

Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka možete prijaviti i kompaniji ZADA Pharmaceuticals d.o.o., putem:

- pošte na ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Bistarac Donji bb,
- telefona 062/333/188
- elektroničke pošte na zada@zada.ba

Ovaj edukacijski materijal, u papirnatom obliku, možete dodatno zatražiti i od stručnih saradnika kompanije ZADA Pharmaceuticals d.o.o. ili u odjelu Regulatorni poslovi kompanije na tel. 035/551-140 ili putem adrese elektronske pošte na zada@zada.ba gdje također možete dobiti i sve informacije vezano uz ovaj lijek.