

Арихабан

Водич за пропишување

Овој водич за пропишување не е замена за Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC) за апиксабан.

Ве молиме прочитајте го SmPC за целосни информации при пропишување.

Овој едукативен материјал е достапен на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства во делот фармаковигиланца - управување со ризик <https://malmed.gov.mk/управување-со-ризик/>

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Дополнително, несаканите дејства може да се пријават и кај носителот на одобрение за ставање на лекот во промет:

Плива дооел Скопје

Весна Симонова одговорно лице за фармаковигиланца

e-mail: safety.macedonia@tevapharm.com

тел. 070/230686

Овој едукативен материјал е обезбеден за дополнително да го минимизира ризикот од крварење што е поврзан со употребата на апиксабан и да ги води здравствените работници во управувањето со тој ризик.



Содржина	Картичка со предупредувања за пациентот	3
	Терапевтска индикација: Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (NVAF) со еден или повеќе фактори на ризик	
	Препораки за дозирање	4
	Намалување на дозата	4
	Пропуштена доза	5
	Пациенти со бубрежно оштетување	5
	Пациенти со хепатално оштетување	5
	Пациенти подложени на катетер аблација	6
	Пациенти подложени на кардиоверзија	6
	Терапевтска индикација: Третман на длабока венска тромбоза (ДВТ) и пулмонална емболија (ПЕ) и превенција на повторливи ДВТ и ПЕ кај возрасни	
	Препораки за дозирање	7
	Пропуштена доза	8
	Пациенти со бубрежно оштетување	8
	Пациенти со хепатално оштетување	8
	Хемодинамички нестабилни пациенти со ПЕ или пациенти на кои им е потребна тромболиза или белодробна емболектомија	8
	Пациенти со активен карцином	8
	Терапевтска индикација: Превенција на венски тромбоемболични настани (VTE) кај возрасни пациенти кои биле подложени на елективна операција за замена на колк или колено	
	Препораки за дозирање	9
	Пропуштена доза	9
	Пациенти со бубрежно оштетување	9
	Пациенти со хепатално оштетување	10
	Префрлување на и од апиксабан	10
	Популации со потенцијално поголем ризик од крварење	11
Хирургија и инвазивни процедури	13	
Привремено прекинување	13	
Спинална/епидурална анестезија или пункција	14	
Управување со предозирање и хеморагија	15	
Употреба на тестови за коагулација	15	
Референци	17	



Картичка со предупредувања за пациентот

На секој пациент на кој му е пропишан апиксабан 2,5 mg или 5 mg мора да му се достави Картичка со предупредувања за пациентот и треба да се објасни важноста и последиците од антикоагулантната терапија.

Картичката со предупредување за пациентот е вклучена во пакувањата на арихабан од 2,5 mg и 5 mg заедно со упатството за употреба.

Лекарот треба да разговара со пациентите за важноста на усогласеноста со третманот, знаците или симптомите на крварење и кога да побараат помош од здравствен работник.

Оваа картичка со предупредување за пациенти обезбедува информации за здравствените работници за антикоагулантната терапија и содржи важни информации за контакт во случај на итни случаи.

Пациентите треба да се советуваат постојано да ја носат со себе картичката со предупредување за пациентот и да ја покажат на секој здравствен работник. Тие, исто така, треба да се потсетат за потребата да ги информираат здравствените работници дека земаат апиксабан доколку имаат потреба од операција или инвазивни процедури.



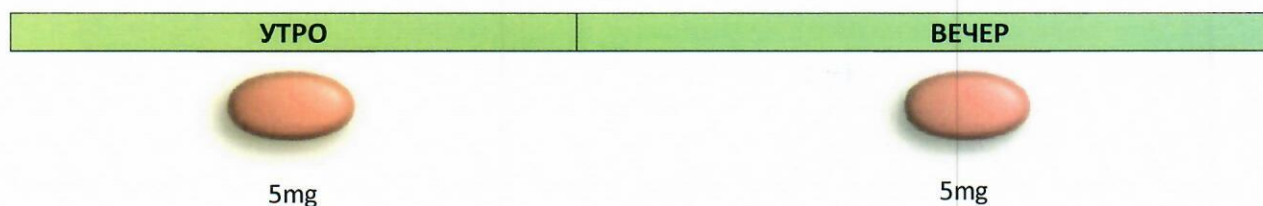
Терапевтска индикација: Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (NVAF) со еден или повеќе фактори на ризик ^{1, 2}

Факторите на ризик за мозочен удар во NVAF вклучуваат претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад, возраст ≥ 75 години, хипертензија, дијабетес мелитус и симптоматска срцева слабост (NYHA класа $\geq II$).

Препораки за дозирање

Препорачаната доза на апиксабан е 5 mg, земена орално два пати на ден со вода, со или без храна. Терапијата треба да продолжи долгорочно (Слика 1).

Слика 1



За пациенти кои не можат да голтаат цели таблети, таблетите апиксабан може да се здробат и суспендираат во вода, или 5% гликоза во вода (G5W), или сок од јаболко или измешани со пире од јаболко и веднаш да се администрираат орално. Алтернативно, таблетите апиксабан може да се здробат и суспендираат во 60 ml вода или G5W и веднаш да се испорачаат преку назогастрична цевка. Здробените таблети апиксабан се стабилни во вода, G5W, сок од јаболко и пире од јаболко до 4 часа.

Намалување на дозата

Кај пациенти со најмалку две од следниве карактеристики: возраст ≥ 80 години, телесна тежина ≤ 60 kg или серумски креатинин $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L), препорачаната доза на апиксабан е 2,5 mg орално, два пати на ден (слика 2).

Пациентите со ексклузивни критериуми за тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатинин [CrCl] 15-29 ml/min), исто така, треба да примаат апиксабан 2,5 mg два пати на ден (Слика 2).



Слика 2



Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, пациентот треба веднаш да земе аписабан, а потоа да продолжи со земање два пати дневно како и претходно.

Пациенти со бубрежно оштетување

Бубрежно оштетување	
Дијализа	Не е препорачано
Бубрежна инсуфициенција (CrCl <15 ml/min)	Не е препорачано
Тешко бубрежно оштетување (CrCl 15–29 ml/min)	Намалување на дозата на 2,5 mg два пати на ден
Блага (CrCl 51–80 ml/min) или умерено (CrCl 30–50 ml/min) бубрежно оштетување	5 mg два пати на ден. Не е потребно прилагодување на дозата освен ако пациентот не ги исполнува критериумите за намалување на дозата до 2,5 mg два пати на ден врз основа на возраста, телесната тежина и/или серумскиот креатинин (види дел за дозирање)

Пациенти со хепатално оштетување

Хепатално оштетување	
Хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички релевантен ризик од крварење	Контраиндицирано
Тешко оштетување на црниот дроб	Не е препорачано
Блага или умерена хепатална инсуфициенција (Child Pugh A или B)	Користете со претпазливост Не е потребно прилагодување на дозата



Пред да се започне со апиксабан, треба да се изврши тестирање на функцијата на црниот дроб. Пациентите со покачени црнодробни ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) >2 x ULN или вкупен билирубин $\geq 1,5$ x ULN беа исклучени во клиничките студии.

Затоа, апиксабан, треба да се користи со претпазливост кај оваа популација.

Пациенти подложени на катетер аблација

Апиксабан може да се продолжи кај пациенти кои се подложени на катетер аблација за атријална фибрилација.

Пациенти подложени на кардиоверзија

Апиксабан може да се започне или продолжи кај пациенти со NVAF на кои може да им биде потребна кардиоверзија.

За пациенти кои претходно не биле третирани со антикоагуланси, треба да се земе предвид исклучување на тромб во левата преткомора со помош на пр. трансезофагеална ехокардиографија [ТЕЕ] или компјутеризирано томографско скенирање [КТ]) пред кардиоверзија, во согласност со утврдените медицински упатства.

За пациенти кај кои е откриен претходен интракардијален тромб, треба да се следат воспоставените медицински упатства пред кардиоверзија.

Статус на пациентот	Пациентот се квалификува за намалување на дозата?	Режим на дозирање
Започнување третман со апиксабан	Не	5 mg два пати на ден најмалку 2,5 дена (5 единечни дози) пред кардиоверзија
	Да	2,5 mg два пати на ден најмалку 2,5 дена (5 единечни дози) пред кардиоверзија
Недоволно време пред кардиоверзија да се администрираат 5 дози апиксабан	Не	10 mg ударна доза најмалку 2 часа пред кардиоверзија, проследено со 5 mg два пати на ден
	Да	5 mg ударна доза најмалку 2 часа пред кардиоверзија, проследено со 2,5 mg два пати на ден

За сите пациенти кои се подложени на кардиоверзија, треба да се побара потврда пред кардиоверзија дека пациентот земал апиксабан како што е пропишано. Одлуките за започнување и времетраење на третманот треба да ги земат предвид утврдените препораки за упатства за антикоагулантен третман кај пациенти кои се подложени на кардиоверзија.




Терапевтска индикација: Третман на длабока венска тромбоза (ДВТ) и пулмонална емболија (ПЕ) и превенција на повторливи ДВТ и ПЕ кај возрасни пациенти ^{1, 2}

Препораки за дозирање

Препорачаната доза на апиксабан за третман на акутна ДВТ и третман на ПЕ е 10 mg орално, два пати на ден во првите 7 дена, а продолгува со 5 mg орално земени два пати на ден со вода, со или без храна. Според достапните медицински упатства, краткото времетраење на третманот (најмалку 3 месеци) треба да се заснова на главните минливи/реверзибилни фактори на ризик (на пр. неодамнешна операција, траума, имобилизација). Препорачаната доза на апиксабан за спречување на повторливи ДВТ и ПЕ е 2,5 mg земени орално два пати на ден со вода, со или без храна. Кога е индицирана превенција на повторливи ДВТ и ПЕ, дозата од 2,5 mg двапати дневно треба да се започне по завршување на 6-месечниот третман со апиксабан 5 mg два пати на ден или со друг антикоагулант, како што е наведено на Слика 3.

Слика 3

РАСПОРЕД НА ДОЗИРАЊЕ	УТРО	ВЕЧЕР	Максимална дневна доза
Третман на акутен ДВТ или ПЕ (најмалку 3 месеци)			
Ден 1-7: 10 mg два пати дневно	 5 mg 5 mg	 5 mg 5 mg	20 mg
Ден 8 и понатаму: 5 mg два пати дневно	 5 mg	 5 mg	10 mg
Превенција на повторливи ДВТ и/или ПЕ по завршување на 6-месечен антикоагулационен третман			
2,5 mg два пати дневно	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Времетраењето на целокупната терапија треба да се индивидуализира по внимателна проценка на користа од третманот во однос на ризикот од крварење

За пациенти кои не можат да голтаат цели таблети, таблетите апиксабан може да се здробат и суспендираат во вода, или 5% гликоза во вода (G5W), или сок од јаболко или измешани со пире од јаболко и веднаш да се администрираат орално.

Алтернативно, таблетите апиксабан може да се здробат и суспендираат во 60 ml вода или G5W и веднаш да се испорачаат преку назогастрична цевка. Здробените таблети апиксабан се стабилни во вода, G5W, сок од јаболко и пире од јаболка до 4 часа.



Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, пациентот треба веднаш да земе апиксабан, а потоа да продолжи со земање два пати дневно како и претходно.

Пациенти со бубрежно оштетување

Бубрежно оштетување	
Дијализа	Не е препорачано
Бубрежна инсуфициенција (CrCl <15 ml/min)	Не е препорачано
Тешко бубрежно оштетување (CrCl 15–29 ml/min)	Користете со претпазливост
Благо (CrCl 51–80 ml/min) или умерено (CrCl 30–50 ml/min) бубрежно оштетување	Не е потребно прилагодување на дозата

Пациенти со хепатално оштетување

Хепатално оштетување	
Хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички релевантен ризик од крварење	Контраиндицирано
Тешко оштетување на црниот дроб	Не е препорачано
Блага или умерена хепатална инсуфициенција (Child Pugh A или B)	Користете со претпазливост Не е потребно прилагодување на дозата

Пред да се започне со апиксабан, треба да се изврши тестирање на функцијата на црниот дроб. Пациентите со покачени ензими на црниот дроб ALT/AST >2 x ULN или вкупен билирубин $\geq 1,5$ x ULN беа исклучени во клиничките студии. Затоа, апиксабан треба да се користи со претпазливост кај оваа популација.

Хемодинамички нестабилни пациенти со ПЕ или пациенти на кои им е потребна тромболиза или белодробна емболектомија

Апиксабан не се препорачува како алтернатива на нефракциониран хепарин кај пациенти со ПЕ кои се хемодинамски нестабилни или може да добијат тромболиза или пулмонална емболектомија.

Пациенти со активен карцином

Пациентите со активен карцином може да бидат изложени на висок ризик и од венски тромбоемболизам и од крварење. Кога се зема предвид апиксабан за третман на ДВТ или ПЕ кај пациенти со рак, треба да се направи внимателна проценка на придобивките наспроти ризиците.



Терапевтска индикација: Превенција на венски тромбоемболични настани (VTE) кај возрасни пациенти кои биле подложени на елективна операција за замена на колк или колено ¹

Препораки за дозирање

Препорачаната доза на апиксабан е 2,5 mg земена орално два пати на ден со вода, со или без храна. Почетната доза треба да се земе 12 до 24 часа по операцијата. Лекарите може да ги земат предвид потенцијалните придобивки од претходната антикоагулација за профилакса на VTE, како и ризиците од пост-хируршко крварење при одлучувањето за времето на администрација во овој временски оквир.

Кај пациенти подложени на **операција за замена на колк**, препорачаното времетраење на третманот е **32 до 38 дена**.

Кај пациенти кои се подложени на **операција за замена на колено**, препорачаното времетраење на третманот е **10 до 14 дена**.

За пациенти кои не можат да голтаат цели таблети, таблетите апиксабан може да се здробат и суспендираат во вода, или 5% гликоза во вода (G5W), или сок од јаболко или измешани со пире од јаболко и веднаш да се администрираат орално. Алтернативно, таблетите апиксабан може да се здробат и суспендираат во 60 ml вода или G5W и веднаш да се испорачаат преку назогастрична цевка. здробените таблети апиксабан се стабилни во вода, G5W, сок од јаболко и пире од јаболка до 4 часа.

Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, пациентот треба веднаш да земе апиксабан, а потоа да продолжи со земање двапати дневно како и претходно.

Пациенти со бубрежно оштетување

Бубрежно оштетување	
Дијализа	Не е препорачано
Бубрежна инсуфициенција (CrCl <15 ml/min)	Не е препорачано
Тешко бубрежно оштетување (CrCl 15–29 ml/min)	Користете со претпазливост
Благо (CrCl 51–80 ml/min) или умерено (CrCl 30–50 ml/min) бубрежно оштетување	Не е потребно прилагодување на дозата



Пациенти со хепатално оштетување

Хепатално оштетување	
Хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички релевантен ризик од крварење	Контраиндицирано
Тешко оштетување на црниот дроб	Не е препорачано
Блага или умерена хепатална инсуфициенција (Child Pugh A или B)	Користете со претпазливост Не е потребно прилагодување на дозата

Пред да се започне со аписабан, треба да се изврши тестирање на функцијата на црниот дроб. Пациентите со покачени ензими на црниот дроб ALT/AST >2 x ULN или вкупен билирубин $\geq 1,5$ x ULN беа исклучени во клиничките студии. Затоа, аписабан треба да се користи внимателно кај оваа популација.

Префрлување на и од аписабан ^{1, 2}

Преминувањето на третманот од парентерални антикоагуланси на аписабан (и обратно) може да се направи при следната закажана доза.

Префрлување од терапија со антагонист на витамин К (ВКА) на аписабан

Кога ги префрлате пациентите од терапија со ВКА на аписабан, прекинете со варфарин или другата ВКА терапија и започнете со аписабан кога интернационалниот нормализиран сооднос (INR) е <2,0 (Слика 4).

Слика 4



Префрлување од аписабан на терапија со ВКА

Кога се префрлаат пациенти од аписабан на терапија со ВКА, продолжете со администрацијата на аписабан најмалку 2 дена по почетокот на терапијата со ВКА. По 2 дена од истовремена администрација на аписабан со терапија со ВКА, добијте INR пред следната закажана доза на аписабан. Продолжете со истовремена администрација на терапијата со аписабан и ВКА додека INR не биде $\geq 2,0$.



Популации со потенцијално поголем ризик од крварење ^{1, 2}

Неколку подгрупи на пациенти се изложени на зголемен ризик од крварење и треба **внимателно да се следат** за знаци и симптоми на компликации на крварење. Апиксабан треба да се користи со **претпазливост** во услови со зголемен ризик од хеморагичен развој. Давањето на Апиксабан треба да се **прекине** ако се појави тешко крварење.

Лезија или состојба што се смета за значаен фактор на ризик за големо крварење и каде употребата е контраиндицирана

Ова вклучува:

- Активно клинички значајно крварење
- Хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички релевантен ризик од крварење
- Тековни или неодамнешни гастроинтестинални улцерации
- Присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење
- Неодамнешна повреда на мозокот или 'рбетот
- Неодамнешна операција на мозокот, 'рбетот или очите
- Неодамнешна интракранијална хеморагија
- Познати или сомнителни езофагеални варикси, артериовенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности

Интеракции со други медицински производи кои влијаат на хемостазата

Антикоагуланси

- Нефракциониран хепарин (UFH), хепарини со ниска молекуларна тежина (на пр. еноксапарин, далтепарин), деривати на хепарин (на пр. фондапаринукс)
- Орални антикоагуланси (на пр. варфарин, ривароксабан, дабигатран)

Поради зголемен ризик од крварење, истовремениот третман со апиксабан и кој било друг антикоагулантен агенс е **контраиндицирано**, освен во специфични околности на промена на антикоагулантна терапија, кога UFH се дава во дози неопходни за одржување на отворен централен венски или артериски катетер, или кога се дава UFH за време на катетер аблација за атријална фибрилација

Инхибитори на тромбоцитна агрегација, SSRI/SNRI и HCAИЛ

Истовремената употреба на апиксабан со антиромбоцитни агенси го зголемува ризикот од крварење

Апиксабан треба да се користи со претпазливост кога се администрира заедно со селективни инхибитори на повторно земање на серотонин (SSRIs)/инхибитори на повторно земање на серотонин и норадреналин (SNRIs), нестероидни антиинфламаторни лекови (HCAИЛ), ацетилсалицилна киселина (ASA) и/или инхибитори на P2Y12 (на пр. клопидогрел)

Постои ограничено искуство за истовремена администрација со други инхибитори на агрегација на тромбоцити (како што се антагонисти на GPIIb/IIIa рецептори, дипиридабол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитички агенси. Бидејќи таквите лекови го зголемуваат ризикот од крварење, не се препорачува истовремена администрација на овие лекови со апиксабан



Фактори кои може да ја зголемат изложеноста на апиксабан/зголемувањето на нивото на апиксабан во плазмата

<p>Бубрежно оштетување</p>	<p><i>Видете ги деловите за пациенти со бубрежно оштетување во препораките за дозирање за секоја посебна индикација</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препорачува употреба кај пациенти со CrCl <15 ml/мали пациенти кои се подложени на дијализа • Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено бубрежно оштетување <p>Пациенти со NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациентите со тешко бубрежно оштетување (CrCl 15–29 ml/min) треба да примаат помала доза на апиксабан 2,5 mg два пати на ден • Пациенти со серумски креатинин $\geq 1,5$ mg/dL (133 μmol/L) поврзан со возраст ≥ 80 години или телесна тежина ≤ 60 kg треба да примаат пониска доза на апиксабан од 2,5 mg два пати на ден
<p>Постари</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не е потребно прилагодување на дозата <p>Пациенти со NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не е потребно прилагодување на дозата освен во комбинација со други фактори
<p>Мала телесна тежина ≤ 60 kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не е потребно прилагодување на дозата <p>Пациенти со NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не е потребно прилагодување на дозата освен во комбинација со други фактори
<p>Истовремена употреба со силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Апиксабан не се препорачува кај пациенти кои примаат истовремен системски третман со силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, како што се азол-антимикотици (на пр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и инхибитори на ХИВ протеазата (на пр. ритонавир))
<p>Истовремена употреба со лекови кои не се сметаат за силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не е потребно прилагодување на дозата на апиксабан кога се администрира со, на пример, амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, кинидин и верапамил



Фактори кои може да ја зголемат изложеноста на апиксабан/зголемувањето на нивото на апиксабан во плазмата	
Истовремена употреба со силни индуктори на CYP3A4 и P-gp	<ul style="list-style-type: none"> Истовремената употреба на апиксабан со силни индуктори на CYP3A4 и P-gp (на пр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или кантарион) може да доведе до ~ 50% намалување на изложеноста на апиксабан и треба да се користи со претпазливост <p>Третман на ДВТ или ПЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> Апиксабан не се препорачува

Хирургија и инвазивни процедури ^{1,2,3}

Апиксабан треба да се прекине пред елективна операција или инвазивни процедури (со исклучок на кардиоверзија или катетер аблација) со ризик од крварење (види табела подолу). Ако операцијата или инвазивните процедури не можат да се одложат, бидете внимателни, земајќи го предвид зголемениот ризик од крварење. Овој ризик од крварење треба да се спореди со итноста на интервенцијата. Во случај кога на пациент третиран со апиксабан му е потребна елективна процедура, како што е операција или инвазивна процедура поврзана со зголемен ризик од крварење, апиксабан треба да се прекине доволен период од време пред процедурата за да се намали ризикот од крварење поврзано со антикоагуланси. Полуживотот на апиксабан е приближно 12 часа. Имајќи предвид дека апиксабан е реверзибилен инхибитор на факторот Ха, неговата антикоагулантна активност треба да се намали во рок од 24 до 48 часа од последната администрирана доза.

Прекин на апиксабан пред елективна операција/инвазивна процедура	
Низок ризик од крварење (вклучува интервенции за кои крварењето, доколку се појави, ќе биде минимално, некритично по својата локација и/или лесно контролирано со едноставна механичка хемостаза)	Најмалку 24 часа пред елективна операција или инвазивна процедура
Умерен или висок ризик од крварење (вклучува интервенции за кои не може да се исклучи веројатноста за клинички значајно крварење или за кои ризикот од крварење би бил неприфатлив)	Најмалку 48 часа пред елективна операција или инвазивна процедура

Привремено прекинување ^{1,2}

Прекинувањето на антикоагуланси, вклучително и апиксабан, при активно крварење, елективна хирургија или инвазивни процедури ги става пациентите на зголемен ризик од тромбоза. Треба да се избегнуваат пропусти во терапијата и ако антикоагулацијата со апиксабан мора привремено да се прекине поради која било причина, терапијата треба да се рестартира што е можно поскоро под услов клиничката ситуација да дозволи и да се воспостави соодветна хемостаза.



Спинална/епидурална анестезија или пункција ^{1,2}

Кога се користи спинална/епидурална анестезија или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антиромботични агенси за спречување на тромбоемболични компликации се изложени на ризик од развој на епидурален или спинален хематом, што може да резултира со долготрајна или трајна парализа. Постоперативните постојани епидурални или интратекални катетри мора да се отстранат најмалку 5 часа пред првата доза на апиксабан.

Упатство за употреба на апиксабан кај пациенти со постојани интратекални или епидурални катетри

Нема клиничко искуство со употребата на апиксабан со интратекални или епидурални катетри кои се вградуваат. Во случај да постои таква потреба и врз основа на општите фармакокинетски карактеристики на апиксабан, треба да помине временски интервал од 20 до 30 часа (т.е. 2 x полуживот) помеѓу последната доза на апиксабан и повлекувањето на катетерот, а најмалку една доза треба да се изостави пред повлекување на катетерот. Следната доза на апиксабан може да се даде најмалку 5 часа по отстранувањето на катетерот. Како и кај сите антикоагуланси, искуството со невроксијална блокада е ограничено и затоа се препорачува екстремна претпазливост при употреба на апиксабан во присуство на невроксијална блокада (Слика 5).

Пациентите треба често да се следат за знаци и симптоми на невролошко оштетување (на пр. вкочанетост или слабост на нозете, дисфункција на цревата или мочниот меур). Доколку се забележи невролошки компромис, потребна е итна дијагноза и третман.

Слика 5



Управување со предозирање и хеморагија ^{1,2}

Предозирањето со апиксабан може да резултира со поголем ризик од крварење. Во случај на хеморагични компликации, третманот мора да се прекине и да се испита изворот на крварење. Треба да се земе во предвид започнување на соодветен третман, на пример хируршка хемостаза, трансфузија на свежо замрзната плазма или давање на реверзивен агенс за инхибитори на факторот Ха. Во контролирани клинички студии, орално администриран апиксабан кај здрави субјекти во дози до 50 mg на ден во тек на 3 до 7 дена (25 mg два пати на ден за 7 дена или 50 mg еднаш дневно за 3 дена) немаше клинички релевантни несакани реакции.

Кај здрави лица, администрацијата на активен јаглен 2 и 6 часа по ингестијата на доза од 20 mg на апиксабан ја намали средната AUC за 50% и 27%, соодветно, и немаше влијание на Стах. Просечниот полуживот се намалил од 13,4 часа кога апиксабан бил администриран сам на 5,3 часа и 4,9 часа, соодветно, кога активен јаглен бил администриран 2 и 6 часа по апиксабан. Така, администрацијата на активен јаглен може да биде корисна во управувањето со предозирање или случајно голтање.

За ситуации кога е потребно враќање на антикоагулацијата поради опасно по живот или неконтролирано крварење, достапен е агенс за враќање на инхибиторите на факторот Ха. Може да се земе предвид и администрација на концентрати на протромбински комплекс (PCCs) или рекомбинантен фактор VIIa. Враќањето на фармакодинамските ефекти на апиксабан, демонстрирано со промените во анализите за генерирање на тромбин, беше евидентно на крајот на инфузијата и ги достигна основните вредности во рок од 4 часа по почетокот на 30-минутната инфузија со PCC со 4 фактори кај здрави субјекти. Сепак, не постои клиничко искуство со употреба на производи со PCC со 4 фактори за да се врати крварењето кај индивидуи кои примиле апиксабан. Во моментот не постои искуство со употреба на рекомбинантен фактор VIIa кај индивидуи кои примаат апиксабан. Повторното дозирање на рекомбинантниот фактор VIIa може да се земе предвид и да се титрира во зависност од подобрувањето на крварењето.

Во зависност од локалната достапност, треба да се земе предвид консултација со експерт за коагулација во случај на големо крварење.

Хемодијализата ја намали AUC за 14% кај субјекти со краен стадиум на бубрежна болест, кога единечна доза на апиксабан од 5 mg беше администрирана орално. Затоа, хемодијализата веројатно нема да биде ефикасно средство за управување со предозирање со апиксабан.

Употреба на тестови за коагулација ^{1,2}

Не е потребно рутинско клиничко следење со третманот со апиксабан. Сепак, калибрираната квантитативна анализа на анти-фактор Ха може да биде корисна во исклучителни ситуации каде што познавањето на изложеноста на апиксабан може да помогне да се донесат информирани клинички одлуки, на пр. предозирање и итна операција.

Протромбинско време (PT), INR и активирани парцијално тромбoplastинско време (aPTT)

Промените забележани во овие тестови за коагулација при очекуваната терапевтска доза се мали и подложни на висок степен на варијабилност. Тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамските ефекти на апиксабан.

Во анализата за генерирање на тромбин, апиксабан го намалува потенцијалот на ендогениот тромбин, мерка за генерирање на тромбин во човечката плазма.



Анти-FXa анализи

Апиксабан, исто така, демонстрира анти-FXa активност како што е евидентно со намалување на активноста на ензимот FXa во повеќе комерцијални анти-FXa комплети; сепак, резултатите се разликуваат меѓу комплетите. Податоците од клиничките студии се достапни само за хромогена анализа на Rotachrom® Heparin. Активноста на анти-FXa покажува блиска директна линеарна врска со концентрацијата на апиксабан во плазмата, достигнувајќи максимални вредности во моментот на максималните концентрации на апиксабан во плазмата. Врската помеѓу концентрацијата на апиксабан во плазмата и анти-FXa активноста е приближно линеарна во широк опсег на дози на апиксабан.

Табелата 1 ја прикажува предвидената изложеност во стабилна состојба и анти-FXa активноста за секоја индикација. Кај пациенти кои земаат апиксабан за спречување на VTE по операција за замена на колк или колено, резултатите покажуваат помалку од 1,6 пати флукуација на нивоата од врв до најниско ниво. Кај пациенти со NVAF кои земаат апиксабан за спречување на мозочен удар и системска емболија, резултатите покажуваат помалку од 1,7 пати флукуација на нивоата од врв до најниско ниво. Кај пациенти кои земаат апиксабан за третман на ДВТ и ПЕ или за спречување на повторливи ДВТ и ПЕ, резултатите покажуваат помалку од 2,2 пати флукуација на нивоата од врв до најниско ниво.

Табела 1

Предвидена изложеност на апиксабан во стабилна состојба и анти-фактор Ха активност				
	Апиксабан Cmax (ng/mL)	Апиксабан Cmin (ng/mL)	Апиксабан анти-фактор Ха активност макс (IU/mL)	Апиксабан анти- фактор Ха активност мин (IU/mL)
Медијана [5-ти, 95-ти перцентил]				
Превенција на VTE: елективна операција за замена на колк или колено				
2,5 mg два пати на ден	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Превенција на мозочен удар и системска емболија: NVAF				
2,5 mg два пати на ден*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg два пати на ден	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Третман на ДВТ, третман на ПЕ и превенција на повторливи ДВТ и ПЕ				
2,5 mg два пати на ден*	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg два пати на ден	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg два пати на ден	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Популација прилагодена на дозата врз основа на најмалку 2 од 3 критериуми за намалување на дозата како што е прикажано на слика 2



Повик за пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Дополнително, секој сомнеж за несакано дејство од лекот може да го пријавите и до Носителот на одобрение за ставање на лекот во промет:

Плива довел Скопје

Весна Симонова одговорно лице за фармаковигиланца

e-mail: safety.macedonia@tevapharm.com

тел. 070/230686

Референци:

1. Збиен извештј за особините на лекот АПИКСАБАН ТЕВА 5 mg филм-обложени таблети.
Достапно на [https:// malmed.gov.mk /регистар-на-лекови/](https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/)
2. Збиен извештј за особините на лекот АПИКСАБАН ТЕВА 2,5 mg филм-обложени таблети.
Достапно на <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/>
3. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.

