

Пријавувањето на несаканите дејства 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 треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку 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 <https://malmed.gov.mk>.

Дополнително, сомнежот за несакано дејство на овој лек можете да го пријавите и до Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија: Царсо Пхарм ДООЕЛ Илинден, кај одговорното лице за фармаковигиланца Јулијана Сековска, дипл.фарм.спец. на е-маил: julijana.sekovska@carsopharm.com или телефон: 078 234 527 или телефон/факс: 3 222 446

ELIQUIS® (apixaban) ВОДИЧ ЗА ЛЕКАРИ

Информациите во овој водич не ги заменуваат информациите од Збирниот Извештај за Особините на Лекот (SmPC). За целосни информации пред примена на лекот, Ве молиме прочитајте го Збирниот Извештај за Особините на Лекот (достапен на: <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk>)

**Целта на овој едукативен материјал е да се намали
ризикот од крварење поврзан со земањето на лекот
ELIQUIS® и да се дадат насоки на здравствените
работници за управување со тој ризик.**



Содржина

Картичка за предупредување за пациент	3
Терапевтска индикација: Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација (NVAF) со еден или повеќе ризик фактори	
Препорачана доза	4
Намалување на дозата	4
Пропуштена доза	5
Пациенти со нарушена бубрежна функција	5
Пациенти до нарушена хепатална функција	6
Пациенти подложени на катетерска аблација	6
Пациенти кај коишто ќе се прави кардиоверзија	6
Терапевтска индикација: Третман на длабока венска тромбоза (DVT) и пулмонална емболија (PE), и превенција на повторувачки DVT и PE кај возрасни	
Препораки за дозирање	8
Пропуштена доза	9
Пациенти со нарушена бубрежна функција	9
Пациенти со нарушена хепатална функција	9
Хемодинамично нестабилни пациенти со PE или пациенти на коишто им е потребна тромболиза или пулмонална емболектомија	10
Пациенти со активен карцином	10
Терапевтска индикација: Превенција на венски тромбоемболиски настани (VTE) кај возрасни пациенти подложни на елективен хируршки зафат за вградување на ендопротезен колк или колено	
Препорака за дозирање	11
Пропуштена доза	11
Пациенти со нарушена бубрежна функција	11
Пациенти со нарушена хепатална функција	12
Премин на лекување со или од апиксабан	13
Популација која може да биде изложена на зголемен ризик од крварење	14
Хируршки зафати и инвазивни процедури	17
Привремен прекин на лекувањето	17
Спинална/епидурална анестезија или пункција	17
Управување со предозирање или крварење	19
Употреба на коагулациски тестови	19
Пријавување на несакани реакции	21
Референци	21

Картичка за предупредување за пациент

Картичката за предупредување за пациент мора да ја добие секој пациент на кој му е препишан лекот апиксабан 2.5 mg или 5 mg и мора да му се објасни важноста и последиците од антикоагулантната терапија. Картичката за предупредување за пациент е вклучена во секое пакување на лекот апиксабан 2.5 mg и 5 mg заедно со упатството за пациентот.

Посебно, лекарот треба да поразговара со пациентот за важноста од придржување кон планот за лекување, знаците и симптомите на крварењето и кога да побара помош од здравствен работник.

Оваа картичка за предупредување за пациент овозможува информации за антикоагулантната терапија за здравствените работници и содржи важни контакт информации во случај на итност.

Пациентите треба да се советуваат секогаш да ја носат со себе Картичката за предупредување за пациенти и да ја покажат на секој здравствен работник. Исто така треба да го известат здравствениот работник за користење на апиксабан доколку им е потребен хирушки зафат или на инвазивна постапка.



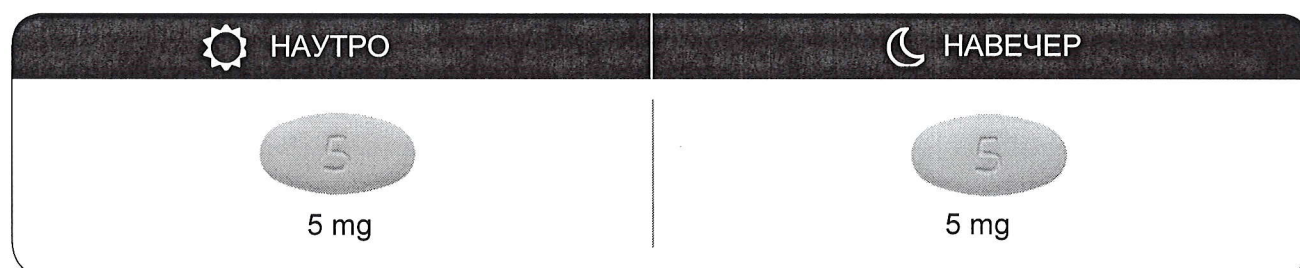
Терапевтска индикација: Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибријација (NVAF) кои имаат еден или повеќе ризик фактори^{1,2}

Факторите на ризик за мозочен удар при NVAF вклучуваат претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад, возраст ≥ 75 години, хипертензија, шеќерна болест, симптоматска срцева слабост (NYHA -Класа $\geq II$).

Препорачана доза

Препорачана доза за лекот апиксабан е 5 mg орално двапати на ден со вода, со или без храна. Лекувањето мора да биде долготрајно (Слика 1).

Слика 1



За пациентите кои не можат да голтаат цели таблети, таблетите апиксабан може да се издробат или да се суспендираат во вода, или 5% воден раствор на гликоза, или во сок од јаболка или да се помешаат со пире од јаболко и веднаш да се внесат орално. Алернативно, апиксабан таблетите може да се издробат и растворот во 60 мл вода или 5% воден раствор на гликоза и веднаш да се внесат преку назогастрична сонда. Издробените таблети апиксабан се стабилни во вода, 5% воден раствор на гликоза, сок од јаболка и пире од јаболко најмногу до 4 часа.

Намалување на дозата

Кај оние пациенти кај коишто се присутни најмалку две од следниве карактеристики: возраст ≥ 80 години, телесна тежина ≤ 60 kg, или серум креатинин $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) препорачаната доза за апиксабан е 2.5 mg орално двапати на ден (Слика 2).

Пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс [CrCl] 15–29 ml/min), исто така треба да земат апиксабан 2.5 mg двапати на ден (Слика 2).



Слика 2



Пропуштена доза

Ако се заборави една доза, пациентот треба веднаш да земе аликсабан и потоа да продолжи со доза двапати дневно како претходно.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Нарушување на бубрежната функција	
Дијализа	Не се препорачува
Бубрежна инсуфициенција (CrCl <15 ml/min)	Не се препорачува
Тешко оштетување на бубрезите (CrCl 15–29 ml/min)	Намалување на доза на 2.5 двапати на ден
Благо (CrCl 51–80 ml/min) или умерено (CrCl 30–50 ml/min) оштетување на функцијата на бубрезите	5 mg двапати на ден. Не е потребно прилагодување на дозата освен ако се задоволени критериумите за намалена доза на 2.5 mg двапати на ден зависно од возраста, телесната тежина и/или вредноста на креатининот во серумот (да се види делот за дозирање)

Пациенти со нарушена хепатална функцијата

Нарушена хепатална функција	
Болести на црниот дроб поврзани со коагулопатии и клинички значаен ризик од крварење	Контраиндициран
Тешко оштетување на црниот дроб	Не се препорачува
Благо или умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh A или B)	Внимателно да се применува. Не е потребно прилагодување на дозата.

Пред започнување на терапијата со апиксабан треба да се направи испитување на хепаталната функција. Пациентите со зголемено ниво на хепаталните ензими аланин-аминотрансфераза (ALT)/аспартат-аминотрансфераза (AST) 2 пати над нормалниот горен лимит $>2 \times \text{ULN}$ или вкупен билирубин $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ беа исклучени од клиничките испитувања. Поради тоа апиксабан треба да се употребува со претпазливост кај оваа популација.

Пациенти подложени на катетрска аблација

Пациентите кои се подложени на катетерска аблација можат да продолжат со апиксабан.

Пациенти кај коишто ќе се прави кардиоверзија

Апиксабанот може да започне да се дава или да продолжи да се дава кај пациенти со NVAF кај коишто можеби е потребна кардиоверзија.

Кај пациентите што не биле претходно третирани со антикоагуланти, во согласност со воспоставените медицински упатства, треба да се земе предвид исклучување на лев атријален тромб со користење на пристап воден со слика (на пример, трансезофагеална ехокардиографија (TEE) или компјутерско томографско скенирање (CT)) пред да се изврши кардиоверзија.

Статус на пациент	Пациентот го исполнува критериумот за намалена доза?	Режим на дозирање
Почеток на лекување со апиксабан	Не	5 mg двапати на ден во тек од најмалку 2.5 дена (5 поединечни дози) пред постапката на кардиоверзија
	Да	2.5 mg двапати на ден во тек од најмалку 2.5 дена (5 поединечни дози) пред постапката на кардиоверзија
Недоволно време пред кардиоверзијата за да се	Не	Ударна доза од 10 mg најмалку 2 часа пред кардиоверзијата, а потоа 5 mg двапати на ден

дадат 5 дози апиксабан	Да	Ударна доза од 5 mg најмалку 2 часа пред кардиверзија, а потоа доза од 2.5 mg двапати на ден
------------------------	----	--

Кај сите пачинети кај коишто ќе се изврши кардиверзија, пред да се изврши кардиверзијата, треба да се потврди дека пациентот зел апиксабан како што е предпишано. Одлуките за започнување и времетраење на терапијата треба да се носат врз основа на воспоставените препораки за антикоагулантна терапија кај пациенти кај коишто ќе се прави кардиверзија.



Терапевтска индикација: Третман на длабока венска тромбоза (DVT) и белодробна емболија (PE) и превенција на повторувачки DVT и PE кај возрасни пациенти^{1, 2}

Препораки за дозирање

Препорачаната доза на апиксабан за третман на акутна DVT и лекување на PE е 10 mg орално двапати на ден во тек на 7 дена, по што следи 5 mg двапати на ден со вода, со или без храна.

Согласно достапните медицински наоди, краткотрајниот третман (најмалку 3 месеци) треба да се заснова на краткотрајните/реверзибилни ризик фактори кај пациентот (на пр. неодамнешна операција, траума, имобилизација).

Препорачаната доза на лекот апиксабан во превенција на рекурентни DVT и PE е 2.5 mg орално двапати на ден со вода, со или без храна.

Кога има индикации за рекурентни DVT и PE, треба да се воведат 2,5 mg двапати дневно по завршувањето на третманот од 6 месеци со апиксабан од 5 mg двапати дневно или со друг антикоагулант како што е наведено на Слика 3.

Слика 3

РЕЖИМ НА ДОЗИРАЊЕ	☀ НАУТРО	🌙 НАВЕЧЕР	ДНЕВНА ДОЗА
Лекување на акутна DVT и PE (најмалку 3 месеци)			
Ден 1–7: → 10 mg двапати на ден	 5 mg	 5 mg	20 mg
Ден 8 натаму: → 5 mg двапати на ден	 5 mg	 5 mg	10 mg
Превенција на рекурентен DVT и/или PE по завршена терапија од 6 месечно лекување со антикоагуланси			
2.5 mg двапати → на ден	 2.5 mg	 2.5 mg	5 mg

Времетраењето на целокупната терапија треба да се индивидуализира по внимателна проценка на придобивките од лекувањето наспроти ризикот од крвање.

За пациентите кои не можат да ги голтаат цели таблети, таблетите апиксабан може да се издробат или да се суспендираат во вода, или 5% воден раствор на гликоза, или во сок од јаболка или да се помешаат со пире од јаболко и веднаш да се внесат орално. Алернативно, апиксабан таблетите може да се издробат и растворот во 60 мл вода или 5% воден раствор на гликоза и веднаш да се внесат преку назогастрична сонда. Издробените таблети апиксабан се стабилни во вода, 5% воден раствор на гликоза, сок од јаболка и пире од јаболко најмногу до 4 часа.

Пропуштена доза

Ако се заборави една доза, пациентот треба да земе апиксабан веднаш и потоа да продолжи со доза двапати дневно како претходно.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Нарушена бубрешна функција	
Дијализа	Не се препорачува
Бубрежна инсуфициенција (CrCl <15 ml/min)	Не се препорачува
Тешко оштетување на бубрежната функција (CrCl 15–29 ml/min)	Да се применува внимателно
Благо (CrCl 51–80 ml/min) или умерено (CrCl 30–50 ml/min) оштетување на функцијата на бубрезите	Не е потребно прилагодување на дозата

Пациенти со хепатално нарушување

Оштетување на хепаталната функција	
Болести на црниот дроб поврзани со коагулопатии и клинички значаен ризик од крварење	Контраиндициран
Тешко оштетување на хепаталната функција	Не се препорачува
Благо или умерено оштетување на хепаталната функција (Child Pugh A или B)	Да се применува со внимание Не е потребно прилагодување на дозата

Пред започнување на терапијата со апиксабан треба да се направи испитување на хепаталната функција. Пациентите со зголемено ниво на хепаталните ензими аланин-аминотрансфераза (ALT)/аспартат-аминотрансфераза (AST) 2 пати над нормалниот горен лимит >2 x ULN или вкупен билирубин $\geq 1,5$ x ULN беа исклучени од клиничките испитувања. Поради тоа апиксабан треба да се употребува со претпазливост кај оваа популација.



Хемодинамчно нестабилни пациенти со белодробна емболија или пациенти на кои е потребна тромболиза или пулмонална емболектомија

Апиксабанот не се препорачува како алтернатива за нефракционираниот хепарин кај пациенти со пулмонална емболија коишто се хемодинамично нестабилни или кај коишто може да се примени 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 DVT и PE кај пациенти со карцином, треба да се направи внимателна проценка на придобивките наспроти ризиците.



Терапевтска индикација: Превенција на венска тромбоемболија (VTE) кај возрасни пациенти кои биле подложени на елективен оперативен зафат на замена на ендопротеза на колк или колено¹

Препорака за дозирање

Препорачана доза за лекот апиксабан е 2.5 mg перорално двапати на ден со вода, со или без храна. Почетната доза треба да биде земена 12 од 24 часа по хируршкиот зафат.

Докторите треба да ја земат во предвид потенцијалната корист од раната антикоагулација за VTE профилакса, како и ризикот од пост-хируршко крвање при одлучувањето за време на администрацијата во рамките на овој временски интервал.

Кај пациенти подложни на оперативен зафат на **вградување на ендопротеза на колк**, препорачано времетраење на лекувањето е **32 до 38 дена**.

Кај пациентите подложни на оперативен зафат на **вградување на ендопротеза на колено**, препорачано времетраење на лекувањето е **10 до 14 дена**.

За пациентите кои не можат да голтаат цели таблети, таблетите апиксабан може да се издробат или да се суспендираат во вода, или 5% воден раствор на гликоза, или во сок од јаболка или да се помешаат со пире од јаболко и веднаш да се внесат орално. Алернативно, апиксабан таблетите може да се издробат и растворот во 60 мл вода или 5% воден раствор на гликоза и веднаш да се внесат преку назогастрична сонда. Издробените таблети апиксабан се стабилни во вода, 5% воден раствор на гликоза, сок од јаболка и пире од јаболко најмногу до 4 часа.

Пропуштена доза

Ако се заборави една доза, пациентот треба да земе апиксабан веднаш и потоа да се продолжи со земање на таблетите двапати дневно како претходно

Пациенти со нарушена функција на бубрезите

Нарушена функција на бубресите	
Дијализа	Не се препорачува
Бубрежна инсуфициенција (CrCl <15 ml/min)	Не се препорачува
Тешко оштетување на бубрежната функција (CrCl 15–29 ml/min)	Да се применува со внимание
Благо (CrCl 51–80 ml/min) или умерено (CrCl 30–50 ml/min) оштетување на бубрежната функција	Не е потребно прилагодување на дозата

Пациенти со хепатално нарушување

Оштетување на функцијата на хепарот	
Болести на црниот дроб поврзани со коагулопатии и клинички значаен ризик од крварење	Контраиндициран
Тешко оштетување на функцијата на хепарот	Не се препорачува
Благо или умерено оштетување на функцијата на хепарот (Child Pugh A или B)	Да се применува со внимание Не е потребно прилагодување на дозата

Пред започнување на терапијата со апиксабан треба да се направи испитување на хепаталната функција. Пациентите со зголемено ниво на хепаталните ензими аланин-аминотрансфераза (ALT)/аспартат-аминотрансфераза (AST) 2 пати над нормалниот горен лимит $>2 \times \text{ULN}$ или вкупен билирубин $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ беа исклучени од клиничките испитувања. Поради тоа апиксабан треба да се употребува со претпазливост кај оваа популација.

Префрлање на лекување со или од апиксабан

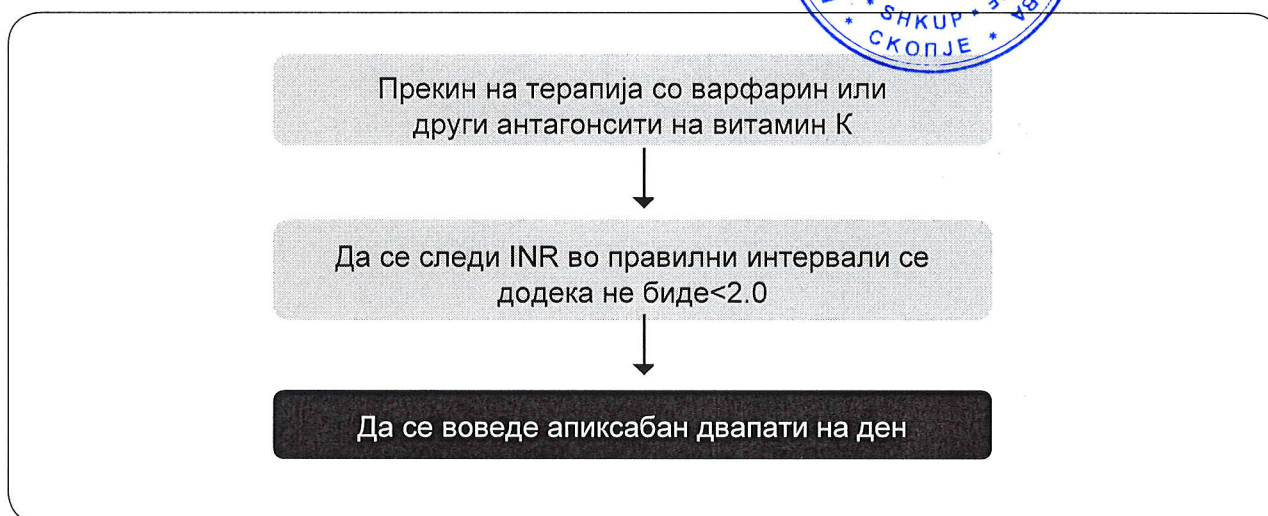
Промена на лекувањето од парентерални антикоагулантни препарати на терапија со лекот апиксабан (и обратно) може да се направи при следната планирана доза.

Овие лекови не треба да се применуваат истовремено.

Префрлање од терапија со антагонисти на Витамин К (VKA) на терапија со лекот апиксабан

Кога се префрлаат пациенти од терапија со антагонисти на витамин К на терапија со лекот апиксабан, терапијата со варфарин или други VKA треба да се прекине и да се започне со апиксабан кога ќе биде постигната вредност на Меѓународен нормализиран однос (INR) < 2.0 (Слика 4).

Слика 4



Префрлање од терапија со лекот апиксабан на терапија со антагонисти на витамин К

Кога се префрлаат пациентите од апиксабан на VKA терапија, употребата на апиксабан треба да се продолжи најмалку уште два дена по започнување со VKA терапијата. После два (2) дена од е истовремена употреба на апиксабан со VKA терапија, треба да се испита INR пред следната планирана доза со апиксабан. Треба да се продолжи со истовремена употреба на лекот апиксабан и VKA терапија се додека не се постигне INR вредност од ≥ 2 .

Популација која може да биде изложена на зголемен ризик од крварење^{1, 2}

Кај неколку подгрупи на пациенти постои зголемен ризик од крварење и потребно е **внимателно да се следат** за знаци и симптоми на компликации од крварењето. Се препорачува апиксабан да се применува **со претпазливост** кај пациенти кај кој постои зголемен ризик од крварење. Примената на лекот апиксабан мора да се **прекине** доколку настане сериозно крварење.

Лезија или состојба ако се смета за значаен ризик фактор од зголемено крварење и каде што употребата е контраиндицирана

Ова вклучува:

- Активно клинички значајно крварење
- Хепатално заболување поврзано со коагулопатија и клинички значаен ризик од крварење
- Тековна или неодамнешна гастроинтестинална улцерација
- Присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење
- Неодамнешна повреда на мозокот или 'рбетот
- Неодамнешна операција на мозок, 'рбет или офталмолошка интервенција
- Неодамнешна интракранијална хеморагија
- Познати или суспектни езофагеални варикси, артериовенозни малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности.

Интеракција со други лекови кои влијаат на хемостазата

Антикоагуланси

- Нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекуларен хепарин (на пр. еноксапарин, далтепарин), деривати на хепарин(на пр. фондапаринукс)
- Орални антикоагуланси (на пр. варфарин, ривароксабан, дабигатран)

Поради зголемениот ризик од крварење истовременото лекување со лекот апиксабан и било кои други антикоагуланси е **контраиндицирано** освен во посебни околности на префрлање на антикоагулантната терапија, кога нефракциониран хепарин се дава во дози неопходни за одржување на отворен централен венозен или артериски катетер или кога нефракциониран хепарин се

	дава за време на катетрска аблација за атријална фибрилација
Инхибиција на агрегација на тромбоцитите, SSRIs/SNRIs и NSAIDs	Истовремената употреба на апиксабан со антитромбоцитни препарати го зголемува ризикот од крварење Апиксабанот треба да се користи со претпазливост кога се администрира истовремено со селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI) или со инхибитори на повторното преземање на серотонинот и норепинефринот (SNRI) или со не-стероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), ацетил салицилна киселина (ASA) и / или P2Y12 инхибитори (на пр. клопидогрел). Постои ограничено искуство на истовремена употреба со други инхибитори на агрегација на тромбоцити (како што се антагонисти на рецептори на GPIIb / IIIa, дипиридамо, декстран или сулфинпиразон) или тромболитички агенси. Бидејќи ваквите агенси го зголемуваат ризикот од крварење, не се препорачува ко-администрација на овие лекови со апиксабан.

Фактори кои може да ја зголемат изложеноста/да го зголеми нивото на лекот апиксабан во плазмата	
Нарушување на бубрежната функција	<i>Видете го делот за пациенти со оштетена бубрежна функција под препораки за дозирање на секоја посебна индикација</i> - Не се препорачува примена кај пациенти со CrCl <15 ml/min или кај пациенти на дијализа - Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благи или умерени оштетувања на бубрежната функција Пациенти со NVAF - Пациенти со тешки бубрежни оштетувања (CrCl 15–29 ml/min) треба да примат мала доза од апиксабан 2.5 mg двапати на ден - Пациенти кои имаат вредност на кератин во серумот ≥ 1.5 mg/dL (133

	μmol/L) возраст ≥80 години или телесна тежина ≤60 kg треба да примат помала доза на лекот апиксабан 2.5 mg двапати на ден
Постари пациенти	- Не е потребно прилагодување на дозата Пациенти со NVAF - Не е потребно прилагодување на дозата освен во комбинација со други фактори
Ниска телесна тежина ≤60 kg	- Не е потребно прилагодување на дозата Пациенти со NVAF - Не е потребно прилагодување на дозата освен во комбинација со други фактори
Истовремена употреба со силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp	Апиксабан не се препорачува кај пациенти кои истовремено примаат системска терапија со азолни антимикотици (на пр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и инхибитори на HIV протеаза (на пр. ритонавир)
Истовремена употреба со помалку силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp	Не е потребно да се прилагодува дозата на лекот апиксабан кога се применува истовремено со амиодарон, кларитромицин, дилтиаземот, флуконазол, напроксен, кинидин и верапамил.
Истовремена употреба со силни индуктори CYP3A4 и P-gp	- Истовремената употребана лекот апиксабан со силните индуктори на CYP3A4 и P-gp (на пр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и кантарион) може да го намалат изложувањето на апиксабан за 50% и треба да се применува со внимание Лекување на DVT или PE - Апиксабан не се препорачува

Хируршки зафати и инвазивни постапки^{1, 2, 3}

Терапијата со апиксабан треба да се прекине пред елективниот хируршки зафат или инвазивни постапки (освен кардиоверзија или катетерска аблација) каде што постои ризик од крварење (видете ја табелата долу).

Доколку хируршките зафати или инвазивните постапки не можат да се одложат, треба да се преземат соодветни мерки на претпазливост, земајќи го во предвид зголемениот ризик од крварење. Потербно е да се процени ризикот од крварење во однос на итноста на интервентниот зафат.

Во случај кај пациент кој се лекува со апиксабан, како операција или инвазивна постапка поврзана со зголемен ризик од крварење, примена на лекот апиксабан треба да се прекине доволно рано пред почеток на постапката со цел да се намали ризикот од крварење поврзано со антикоагуланти. Полуживотот на апиксабан изнесува приближно 12 часа. Со оглед на тоа дека апиксабан е реверзибилен инхибитор на Ха, неговото антикоагулантно дејство би требало да престане во период од 24 до 48 часа по последната применета доза.

Прекин на примена на лекот апиксабан пред елективен хируршки зафат/инвазивна постапка	
Низок ризик од крварење (вклучително интервенција кај која крварењето, доколку настане, би било минимално, нема да биде на критично место и/или ќе може лесно да се контролира со едноставна механичка хемостаза)	Најмалку 24 часа пред елективниот хируршки зафат или инвазивната постапка процедура
Умерен или висок ризик од крварење (вклучително интервенции кај кои не може да се исклучи веројатноста за клинички значајни крварења или кај кои ризикот од крварење е неприфатлив)	Најмалку 48 часа пред елективен хируршки зафат или инвазивна процедура

Привремен прекин во лекувањет^{1, 2}

Исклучување на антикоагулантите, вклучувајќи го и апиксабан, при активно крварење, елективна хируршка интервенција или инвазивни процедури, ги доведуваат пациентите во зголемен ризик од тромбоза. Отстапувања во терапијата треба да се избегне и доколку терапијата со апиксабан треба да биде привремено прекината поради која било причина, апиксабан треба повторно да биде вклучен во терапијата што е можно поскоро.

Спинална/епидурална анестезија или пункција¹

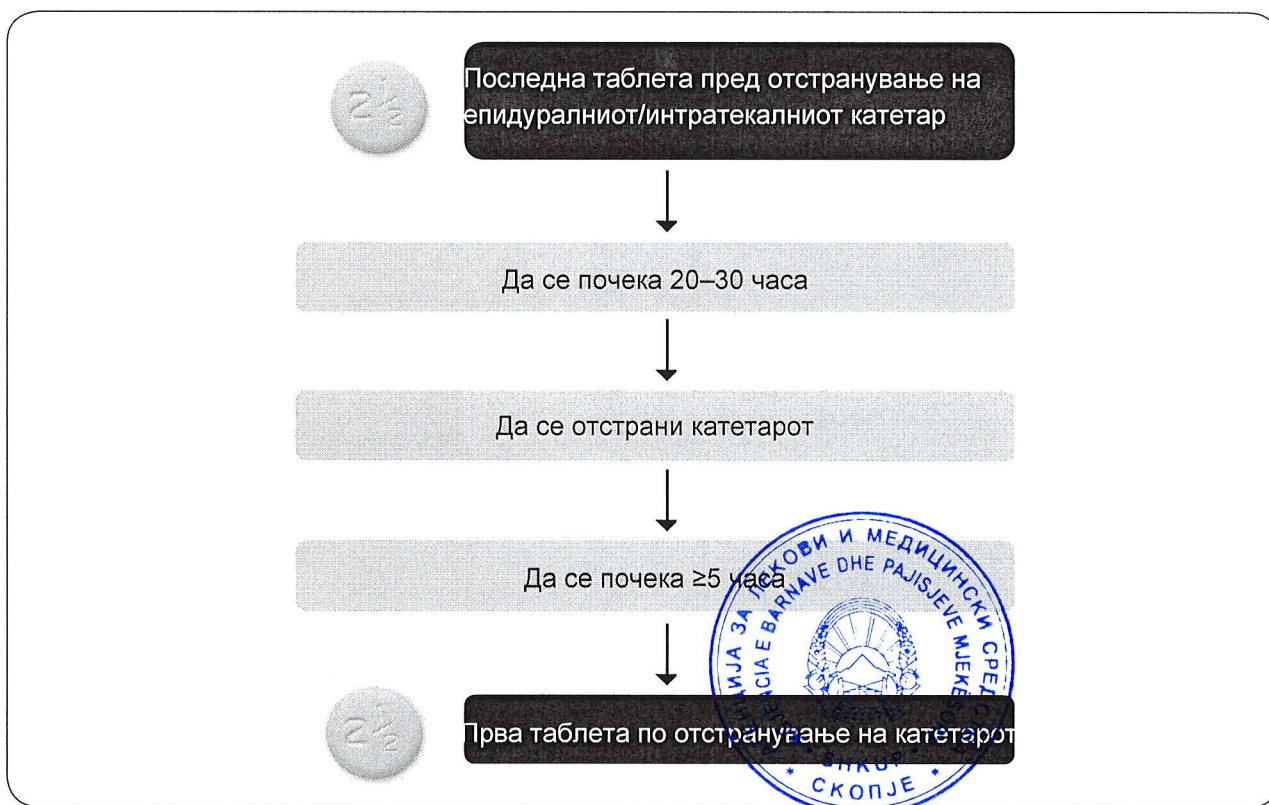
При невраксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антитромботични лекови заради превенција на тромбоемболиски компликации имаат зголемен ризик од развој на епидурален или спинален хематом кој може да доведе до долготрајна или трајна парализа. Постоперативните трајни епидурални или интратекални катетри мора да се отстранат **најмалку 5 часа** пред првата доза на апиксабан.

Водич за примена на лекот апиксабан кај пациенти со трајни интратекални или епидурални катетар

Недостасува клиничко искуство за употреба на апиксабан со трајни интратекални или епидурални катетри. Во случај да постои таква потреба и базирано на општите фармакокинетски карактеристики на апиксабан, потребен е интервал од **20-30 часа** (2 x полу-живот) помеѓу последната доза апиксабан и отстранувањето на катетерот и најмалку една доза треба да биде пропуштена пред отстранувањето на катетерот. Следната доза на апиксабан треба да се примени **најмалку 5 часа** по отстранувањето на катетерот. Како кај сите нови антикоагулантни лекови, искуството со невраксијалната блокада е ограничено и потребна е екстремна претпазливост кога апиксабан се користи во присуство на невроаксијална блокада (Слика 5).

Пациентите треба често да се контролираат поради можната појава на знаците на невролошко оштетување (на пр. вкочанетост или слабост во нозете, дисфункција на цревата и мочниот меур). Доколку се забележи невролошко оштетување, потребни се итна дијагностика и лекување.

Слика5



Лекување на предозирање и управување со крварење^{1,2}

Предозирањето со аликсабан може да доведе до зголемен ризик од крварење. Во случај на хеморагични компликации, треба да се прекине со третманот и да се утврди изворот на крварењето. Треба да се разгледа можноста за примена на соодветен третман, на пример, хируршка хемостаза, трансфузија на свежо смрзната плазма или употребата на агенс за запирање на инхибиторите на факторот Ха.

Во контролирани клинички испитувања, орално даден аликсабан кај здрави волонтери во дози до 50 mg дневно во тек на 3 до 7 дена (25 mg двапати на ден 7 дена или 50 mg еднаш дневно 3 дена) нема клинички значајни несакани реакции.

Кај здрави лица, примената на активен јаглен 2 и 6 часа после земањето на 20 mg аликсабан доведува до намалување на средната аликсабан AUC за 50% и 27% соодветно, и нема влијание на C_{max} . Просечниот полуживот на аликсабан се намалува од 13,4 часа кога се зема само аликсабан, до 5,3 часа и 4,9 часа, соодветно, кога активниот јаглен бил земен 2 и 6 часа после аликсабан. Поради тоа, употребата на активен јаглен може да биде од корист за да се совлада предозирањето или случајното земање на аликсабан.

Во ситуации кога е потребно да се запре антикоагулантната терапија заради животозагрозувачко или неконтролирано крварење, достапен е агенс за запирање на инхибиторите на факторот Ха (види дел 4.4). Исто така, треба да се земе предвид употребата на комплексни концентрати на протромбин (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Неутрализирањето на фармакодинамичките ефекти на аликсабан, како што покажуваат промените во анализата за генерирање на тромбинот, било очигледно на крајот од инфузијата и постигнало нормални вредности во рок од 4 часа по почетокот на 30-минутната инфузија со PCC со 4 фактори кај здравите испитаници. Но, не постои клиничко искуство при коешто се запира крварењето со производите со PCC со 4 фактори кај лицата што примиле аликсабан. Во моментот нема искуство со употреба на рекомбинантен фактор VIIa кај лица кои се третирани со аликсабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се примени повторно и дозата да се титрира во зависност од намалувањето на крварењето.

Во зависност од локалната достапност, треба да се размисли за консултација со експерт за коагулација во случај на големи крварења.

Хемодијализата го намалува AUC на аликсабан за 14% кај пациенти со бубрежно заболување во краен стадиум (ESRD) кога една доза аликсабан од 5 mg се дава орално. Затоа, хемодијализата не е ефикасен начин за управување со прекумерни дози на аликсабан.

Употреба на тестови на коагулација^{1,2}

При лекување со аликсабан не е потребно рутинско следење на изложеноста. Сепак, калибрирана квантитативна анти-фактор Ха анализа може да биде корисна во специфични ситуации во кои познавањето на информацијата за изложеноста на лекот аликсабан може да придонесе за донесување на клинички одлуки, на пр. кај предозирање или итни хируршки зафати.

Протромбинско време (PT), INR и активираното парцијално тромбoplastично време (aPTT)

Забележаните промени кај овие тестови на коагулација во очекувани терапевтски дози се мали и се предмет на висок степен на варијабилност. Тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на аликсабан.



При анализата за генерирање тромбин, апиксабан го намалува потенцијалот за ендоген тромбин, којшто е мерка за генерирање тромбин во човечката плазма.

Анти-фактор Ха активност

Апиксабан исто така покажува и анти-фактор Ха активност, што се гледа од намалувањето на фактор Ха ензимската активност со многу од готовите анти-фактор Ха китови на пазарот, како и да е сепак резултатите се разликуваат кај поединечни китови. Податоци од клинички студии се достапни само за хромогена анализа на Rotachrom® Хепарин. Анти- фактор Ха активност покажува тесна директна линеарна врска со плазматските концентрации на апиксабан, достигнувајќи максимални вредности за време на пикот на плазма концентрациите на апиксабан. Односот помеѓу плазматските концентрации на апиксабан и анти-фактор Ха активност е приближно линеарен со голем опсег на дозирање со апиксабан.

Табела 1 подолу го покажува предвиденото стабилно изложување и активноста на анти-факторот Ха за секоја индикација. Кај пациентите коишто примаат апиксабан за превенција на VTE по хируршка замена на колк или колено, резултатите покажуваат помалку од 1,6-пати флукуација во највисоките до умерени нивоа. Кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација коишто примаат апиксабан за превенција на удар и системски емболизам, резултатите покажуваат помалку од 1,7-пати флукуација во највисоките до умерени нивоа. Кај пациентите што примаат апиксабан за третман на DVT и PE и ли превенција на рекурентни DVT и PE, резултатите покажуваат помалку од 2,2-пати флукуација во највисоките до умерени нивоа.

Табела1

Предвидено стабилно изложување на апиксабан и анти-фактор Ха активност				
	апиксабан C_{max} (ng/mL)	апиксабан C_{min} (ng/mL)	апиксабан анти- фактор Ха активност Max (IU/mL)	Апиксабан анти- фактор Ха активност Min (IU/mL)
Средна вредност [5, 95 перцентили]				
Превенција на VTE: елективна хируршка замена на колк или колено				
2,5 mg двапати дневно	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Превенција на удар и системски емболизам: NVAF				
2,5 mg двапати дневно*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg двапати дневно	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Третман на DVT, третман на PE и превенција од рекурентни DVT и PE				
2,5 mg двапати дневно	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg двапати дневно	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]

10 mg двапати дневно	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]
-------------------------	----------------	---------------	-----------------	-----------------

* Популација со прилагодена доза врз основа на 2 од 3 критериуми за намалување на дозата на Слика 2

Референци

1. Eliquis 2,5 mg film tablete, Збирен извештај за особините на лекот (датум на ревизија јуни 2022).
2. Eliquis 5 mg film tablete, Збирен извештај за особините на лекот (датум на ревизија јуни 2022).
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.

