

ELIQUIS® (apixaban) ВОДИЧ ЗА ЛЕКАРИ

Информациите во овој водич не ги заменуваат информациите од Збирниот Извештај за Особини 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/drugsregister/overview.jsessionid=DD5CD4128B52E1FF46761A6A4E4F792A.app10-finki_zdravstvo)

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



Eliquis®
apixaban

Содржина

Картица 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 кај коишто ќе се извршува катетарска аблација	6
Пациенти кај коишто ќе се прави кардиоверзија	6
Терапевтска индикација: Третман на длабока венска тромбоза (DVT) и пулмонарна 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 пулмонарна емболектомија	10
Пациенти со активен канцер	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



Картица за предупредување за пациент

Картицата за предупредување за пациент мора да ја добие секој пациент на кој му е препишан лекот апиксабан 2.5 mg и 5 mg, и мора да му се објасни важноста и последиците од антикоагулантната терапија. Картицата 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 картица 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 Картицата за предупредување за пациенти и да ја покаже на секој здравствен работник. Исто така треба да го извести здравствениот работник за користење на апиксабан ако мора да се подвргне на 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}

Фактори 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 категорија $\geq II$).

Препорачана доза

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

Слика 1



За пациентите кои не може да ги голтаат цели таблети апиксабан, таблетите може да се издробат или да се суспендираат во вода, или 5% воден раствор на декстроза, или во сок од јаболки 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 декстроза и веднаш да се внесат преку назогастрична сонда. Издробените таблети апиксабан се стабилни во вода, 5% воден раствор на декстроза, сок од јаболка и јаболково пире најмногу до 4 часа.

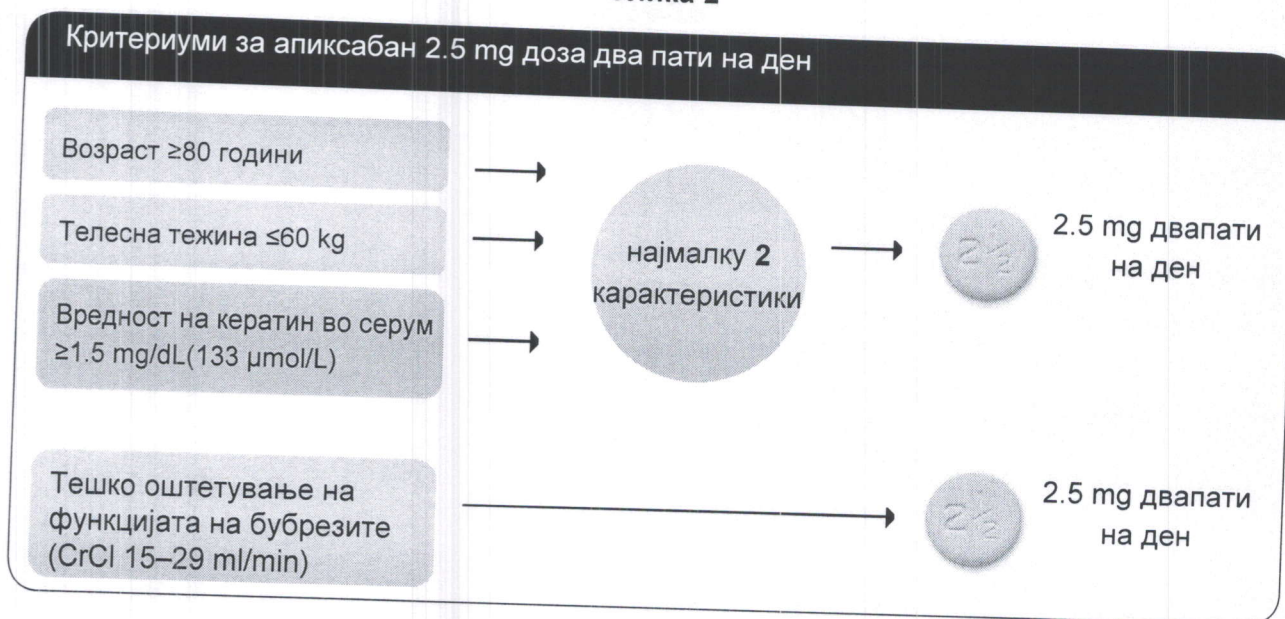
Намалување на дозата

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 ($133 \mu\text{mol/L}$) препорачаната доза за апиксабан е 2.5 mg перорално два пати на ден (Слика 2).

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



Слика 2



Пропуштена доза

Ако се заборави една доза, пациентот треба да земе аликсабан веднаш и потоа да продолжи со доза два пати 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 мг двапати на ден. Не е потребно прилагодување на дозата освен ако се задоволени критериумите за намалена доза на 2.5 мг 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 функција

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)/аспарагин-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

Пациенти кај коишто ќе се изведува катетарска аблација

Пациентите можат да продолжат со апиксабан додека им се извршува катетерска аблација за атријална фибрилација.

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 два пати на ден во тек од најмалку 2.5 дена (5 поединечни дози) пред постапката на кардиоверзија
	Да	2.5 mg два пати на ден во тек од најмалку 2.5 дена (5 поединечни дози) пред постапката на кардиоверзија

Кардиоверзијата е неопходно да се изведе пред да се дадат 5 дози на лекот апиксабан	Не	Ударна доза од 10 mg најмалку 2 часа пред кардиоверзијата, а потоа 5 mg два пати на ден
	Да	Ударна доза од 5 mg најмалку 2 часа пред кардиоверзија, а потоа доза од 2.5 mg два пати на ден

Кај сите пациенти кај коишто ќе се изврши кардиоверзија, пред да се изврши кардиоверзијата, треба да се потврди дека пациентот зел апиксабан како што е препишано. 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 кардиоверзија.



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 ризични 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	 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 крвавење.



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

Пропуштена доза

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

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Нарушена бубрежна 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 аликсабан треба да се направи испитување на хепаталната функција. Пациентите со зголемено ниво на хепаталните ензими аланин-аминотрансфераза (ALT)/аспарагин-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 аликсабан треба да се употребува со претпазливост

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

Аликсабанот не се препорачува како алтернатива за нефракционираниот хепарин кај пациенти со пулмонарна емболија коишто се хемодинамично нестабилни или кај коишто може да се примени тромболиза или пулмонарна емболектомија.

Пациенти со активен канцер

Не се утврдени ефикасноста и безбедноста на аликсабан при третман на DVT, третман на PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTEt) кај пациенти со активен канцер.



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 кај 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 може да ги голтаат цели таблети апиксабан, таблетите може да се издробат или да се суспендираат во вода, или 5% воден раствор на декстроza, или во сок од јаболки 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 декстроza и веднаш да се внесат преку назогастрична сонда. Издробените таблети апиксабан се стабилни во вода, 5% воден раствор на декстроza, сок од јаболка и јаболково пире 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 два пати дневно како претходно

Пациенти со нарушена функција на бубрезите

Нарушена функција на бубрезите	
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)/аспарагин-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

Префрлање на лекување со или од апиксабан

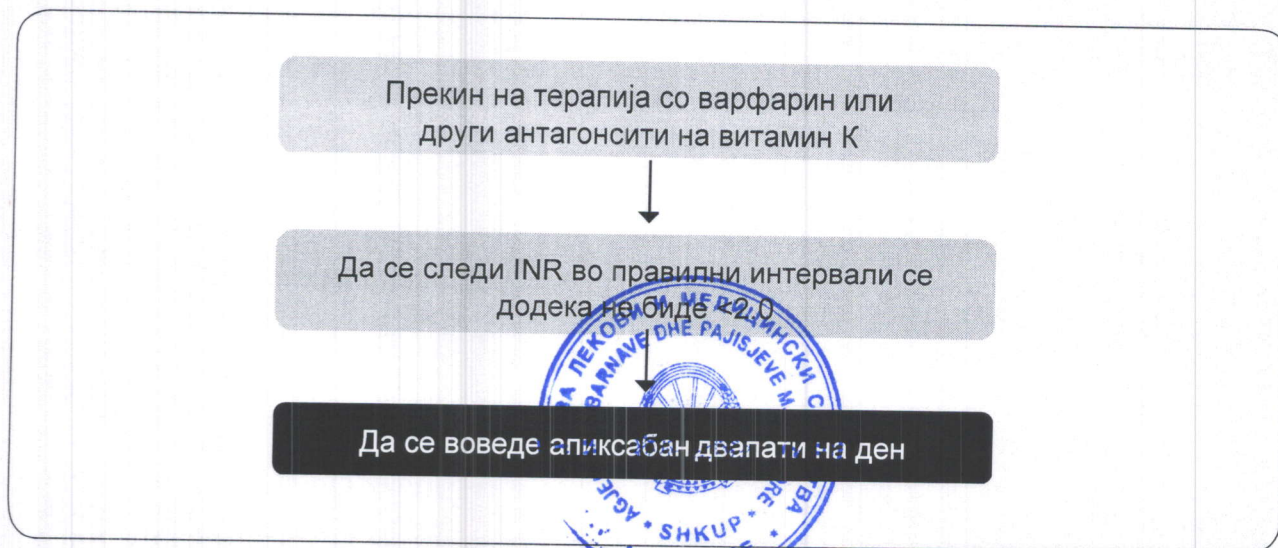
Промена на лекување од парентерални антикоагулантни препарати на терапија со лекот апиксабан (и обратно) може да се направи при следната планирана доза.

Овие лекови не треба да се применуваат истовремено.

Префрлање од терапија со антагонисти на Витамин К 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 едновремена 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 е потребно внимателно да мониторираат со цел да се следат значите и симптомите на компликации од крварењето. Се препорачува апиксабанот да се применува со претпазливост кај пациенти кај кој постои зголемен ризик од крварење. Примената на лекот апиксабан мора да се прекине ако настане сериозно крварење.

Лезија или состојба што се смета за значаен ризик фактор од зголемено крварење, 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 соколности на префрлање на антикоагулантната терапија, кога нефракционираниот хепарин се дава во дози неопходни за одржување на отворен

	централен венозен или артериски катетер или кога нефракционираниот хепарин се дава за време на катетарска 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 нореpineфринот (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 агенци. Бидејќи ваквите агенци 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 ити 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 NVA - 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 NVA - 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. кетоназол, 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 дилтиаземот, напроксен, кларитромици, амиодарон, верапамил и кинидин.
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 жолт 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 аликсабан треба да се прекине пред елективниот хируршки зафат или инвазивни постапки (освен кардиоверзија или катетарска аблација) каде што постои ризик од крварење (видете ја табелата долу).

Ако 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 аликсабан, како операција или инвазивна постапка поврзана со зголемен ризик од крварење, примена на лекот аликсабан треба да се прекине доволно рано пред почеток на постапката со цел да се намали ризикот од крварење поврзано со антикоагуланти. Полуживотот на аликсабан изнесува приближно 12 часа. Со оглед на тоа дека аликсабан 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 аликсабан пред елективен хируршки зафат/инвазивна постапка	
Низок ризик од крварење (вклучително интервенција кај која крварењето, ако 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
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 препаратот аликсабан, 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 аликсабан треба да биде привремено прекината поради било која причина, аликсабан треба повторно да биде вклучен во терапијата што е можно поскоро.

Спинална/епидурална анестезија или пункција¹

При неураксијална 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. Внатрешниот епидурален или интратекален катетер мора да биде отстранет најмалку 5 часа пред првата доза на аликсабан.

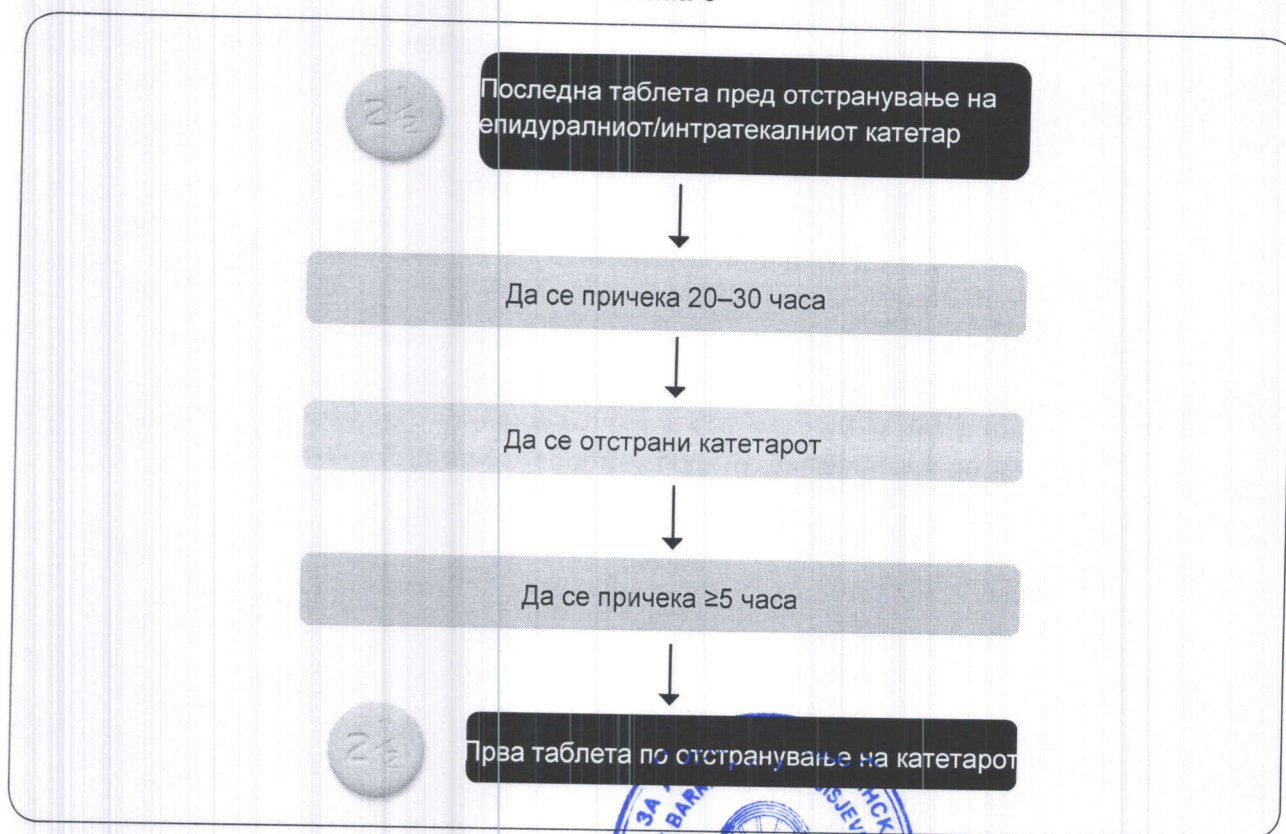


Водич за примена на лекот апиксабан кај пациенти со трајни интертекални или епидурални катетар

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 отстранување 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 неуроксијалната блокада е ограничено и потребна е екстремна претпазливост кога апиксабан се користи во неуроксијална блокада (Слика 5).

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

Слика 5



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

Предозирањето со апиксабан 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 апиксабан кај здрави волонтери во дози до 50 mg дневно во тек на 3 до 7 дена (25 mg два пати на ден 7 дена или 50 mg еднаш дневно 3 дена) не води до клинички значајни несакани реакции.

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

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 комплексни концентрати на протромбин (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Неутрализирањето на фармакодинамичките ефекти на апиксабан, како што покажуваат промените во анализата за генерирање на тромбинот, беше очигледно на крајот од инфузијата и постигна 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 апиксабан. Во моментот нема искуство со употреба на рекомбинантен фактор VIIa кај лица кои се третирани со апиксабан. 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 апиксабан за 14% кај пациенти со бубрежно заборување во краен стадиум (ESRD) кога една доза апиксабан од 5 mg се дава орално. Затоа, хемодијализата не е ефикасен начин за управување со прекумерни дози на апиксабан.

Употреба на коагулациски тестови

При лекување со апиксабан не е потребно рутинско следење на изложеноста. Сепак, калибрирани квантитативни тестови за активната на анти-фактор Ха може да биде корисен во специфични ситуации во кои познавањето на информацијата за изложеноста на лекот апиксабан 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 очекувано терапевтски дози се мали и се предмет на висок степен на варијабилност. Тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на апиксабан.



При анализата за генерирање тромбин, апиксабанот го намали 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 хромогениот Rotachrom® Хепарин тест и 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 или превенција на рекурентни DVT и PE, резултатите покажуваат помалку од 2,2-пати флукуација во највисоките до умерени нивоа.

Табела 1

Предвидено стабилно изложување на апиксабан и активност на анти-Ха				
	Апиксабан C _{max} (ng/mL)	Апиксабан C _{min} (ng/mL)	Апикс. Активност на анти-Ха Max (IU/mL)	Апикс. Активност на анти-Ха 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: NVAФ				
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 (VTEt)				
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 [28; 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

