

Vodič za ljekare

TROMBOMELT (apiksaban)

Ovaj Vodič za ljekare predstavlja edukativni materijal u cilju dodatne minimizacije rizika od krvarenja koji je povezan sa primjenom lijeka apiksaban i pružanja smjernica zdravstvenim radnicima za upravljanje tim rizikom.

Ovaj Vodič za ljekare nije zamjena za Sažetak karakteristika lijeka TROMBOMELT. Za sve informacije o propisivanju pogledajte Sažetak karakteristika lijeka (dostupan na: www.cinmed.me/registar-humanih-lijekova/).

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka je potrebno prijaviti Institutu za ljekove i medicinska sredstva (CinMED) što možete učiniti na jedan od sljedećih načina:

- Putem aplikacije za online prijavu kojoj se pristupa sa portala www.cinmed.me ili skeniranjem QR koda:



- Popunjavanjem obrasca za prijavu koji je dostupan na www.cinmed.me a koji možete poslati:
 - poštom na adresu Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
 - telefaxom na 020 310 581
 - elektronskom poštom na adresu nezelijenadejstva@cinmed.me
- Putem informacionog sistema zdravstvene zaštite.

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Trombomelt u Crnoj Gori na adresu: radmila.radulovic@hemofarm.com

Sadržaj

Kartica upozorenja za pacijenta	3
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa ne-valvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAf) koji imaju jedan ili više faktora rizika	
Preporuke za doziranje	4
Smanjenje doze	4
Propuštena doza	5
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	5
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre	6
Pacijenti koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji	6
Pacijenti podvrgnuti kardioverziji	6
Terapijska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajuće DVT i PE kod odraslih	
Preporuke za doziranje	7
Propuštena doza	8
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	8
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre	8
Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti čije stanje zahtijeva trombolizu ili pulmonalnu embolektomiju	9
Pacijenti sa aktivnim karcinomom	9
Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	
Preporuke za doziranje	10
Propuštena doza	10
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	10
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre	11
Prelazak na liječenje ili sa liječenja apiksabanom	12
Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja	13
Hirurški i invazivni zahvati	16
Privremeni prekid liječenja	16
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija	16
Zbrinjavanje predoziranja i krvarenja	18
Upotreba koagulacijskih testova	18
Reference	20

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Svaki pacijent kojem je propisan Trombomelt (apiksaban) u dozi od 2,5 mg ili 5 mg će dobiti Karticu sa upozorenjima za pacijenta i mora mu se objasniti značaj i posljedice antikoagulantne terapije. Kartica sa upozorenjem za pacijenta je sastavni dio pakovanja lijeka Trombomelt (apiksaban) 2,5 mg i 5 mg kao i Uputstvo za lijek.

Ljekar koji propisuje lijek treba da razgovara sa pacijentima o značaju pridržavanja plana liječenja, znakovima ili simptomima krvarenja i situacijama u kojima treba potražiti pomoć zdravstvenog radnika.

Kartica sa upozorenjima za pacijenta pruža informaciju o antikoagulantnoj terapiji zdravstvenim radnicima koji dolaze u kontakt sa pacijentom i sadrži važne kontakt podatke za hitne slučajeve.

Pacijente treba savjetovati da Karticu sa upozorenjima za pacijenta uvijek nose sa sobom i pokažu je svakom zdravstvenom radniku. Takođe ih treba podsjetiti da obavijeste zdravstvene radnike da koriste Trombomelt (apiksaban) ako moraju biti podvrgnuti operaciji ili invazivnim procedurama.

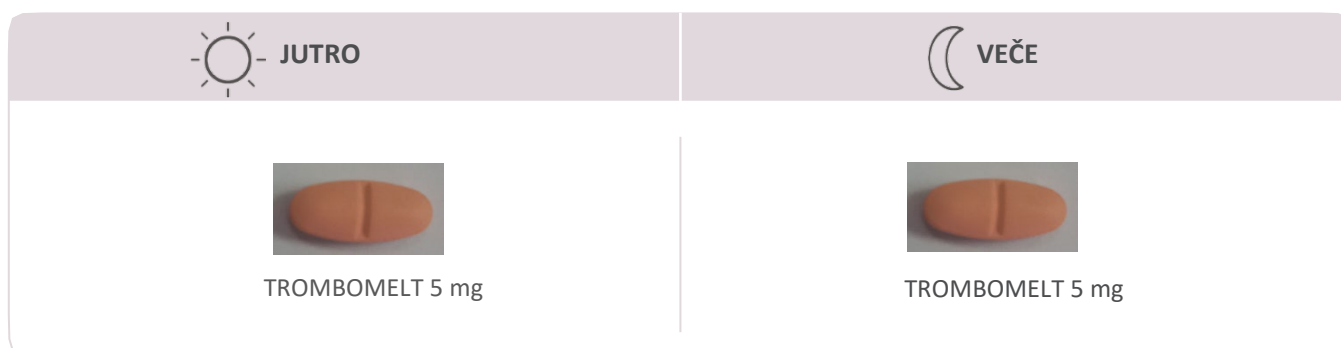
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa ne-valvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika^{1,2}

Faktori rizika za moždani udar kod NVAF uključuju pretrpljen moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, starosnu dob ≥ 75 godina, hipertenziju, dijabetes melitus i simptomatsku srčanu insuficijenciju (NYHA klasa \geq II).

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka Trombomelt (apiksaban) je 5 mg koja se uzima peroralno dva puta dnevno sa vodom, sa ili bez hrane. Liječenje treba da bude dugotrajno (Slika 1).

Slika 1



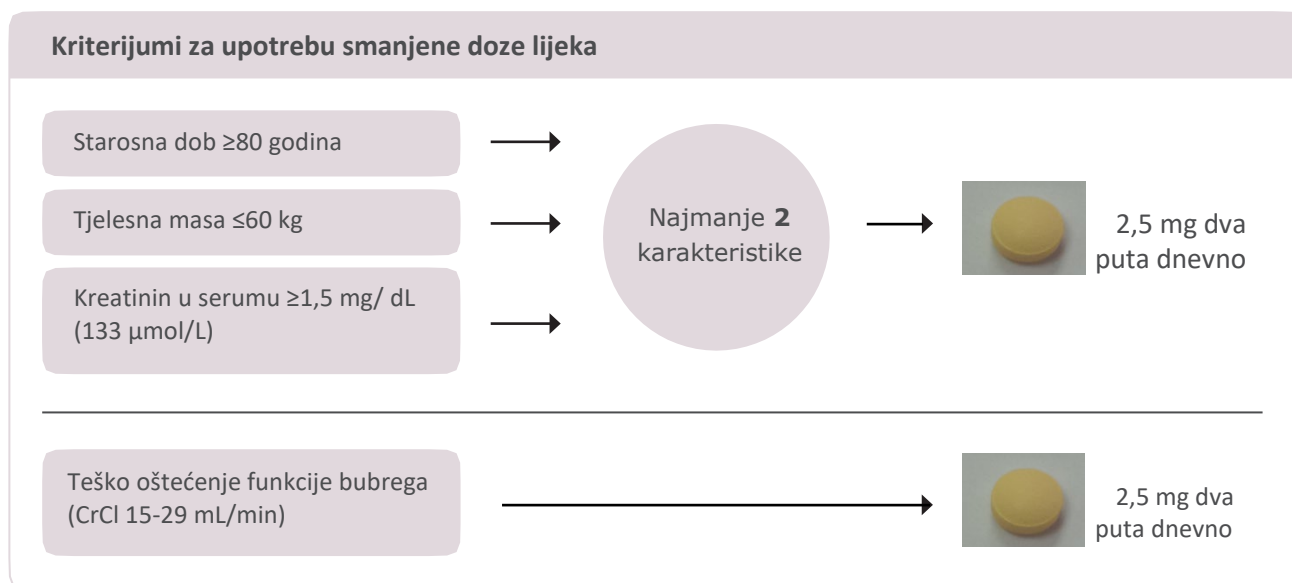
Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete TROMBOMELT mogu se zdrobiti i rastvoriti u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete TROMBOMELT mogu se zdrobiti i rastvoriti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete TROMBOMELT stabilne su u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Smanjenje doze

Preporučena doza lijeka TROMBOMELT je 2,5 mg peroralno dvaput na dan kod pacijenata koji imaju barem dvije od sljedećih karakteristika: starosna dob ≥ 80 godina, tjelesna masa ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) (Slika 2).

Pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) kod kojih nijesu prisutni ostali kriterijumi takođe treba da koriste lijek TROMBOMELT 2,5 mg dva puta na dan (Slika 2).

Slika 2



Propuštena doza

Ako propusti da uzme dozu, pacijent treba odmah da uzme TROMBOMELT, a zatim da nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega	
Dijaliza	Nije preporučeno
Bubrežna insuficijencija (CrCl <15 mL/min)	Nije preporučeno
Teško oštećenje bubrežne funkcije (CrCl 15-29 mL/min)	Smanjenje doze na 2,5 mg dva puta na dan
Blago (CrCl 51 - 80 mL/min) ili umjereno (CrCl 30 - 50 mL/min) oštećenje bubrežne funkcije	5 mg dva puta dnevno. Nije potrebno prilagođavati dozu osim ako su zadovoljeni kriterijumi za smanjenje doze na 2,5 mg dva puta na dan zavisno o dobi, tjelesnoj masi i/ili vrijednosti kreatinina u serumu (<i>pogledati odjeljak za doziranje</i>)

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano
Teško oštećenje funkcije jetre	Nije preporučeno
Blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre (<i>Child Pugh</i> stadijum A ili B)	Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom TROMBOMELT treba uraditi testove funkcije jetre. Pacijenti kod kojih je povišen nivo jetrinih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2x gornje granice normale (GGN) ili kod kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga u navedenoj populaciji TROMBOMELT treba primjenjivati uz oprez.

Pacijenti koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji

Primjena lijeka TROMBOMELT može se nastaviti kod pacijenta koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji zbog fibrilacije atrijuma.

Pacijenti podvrgnuti kardioverziji

Primjena lijeka TROMBOMELT može se započeti ili nastaviti kod pacijenata s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

Kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili sken kompjuterizovane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atrijumu, u skladu sa važećim medicinskim smjernicama. Kod pacijenata sa prethodno utvrđenim intrakardijalnim trombom, prije kardioverzije potrebno se pridržavati važećih medicinskih smjernica.

Status pacijenta	Pacijent ispunjava kriterijume za smanjenje doze?	Režim doziranja
Započinjanje liječenja lijekom TROMBOMELT	Ne	5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije
	Da	2,5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije
Kardioverziju je nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza lijeka TROMBOMELT	Ne	Udarna doza od 10 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 5 mg dva puta na dan
	Da	Udarna doza od 5 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 2,5 mg dva puta na dan

Svim pacijentima koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije treba tražiti potvrdu da je pacijent uzimao lijek TROMBOMELT onako kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulantno liječenje pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapijska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajuće DVT i PE kod odraslih^{1,2}

Preporuke za doziranje









Preporučena doza lijeka TROMBOMELT za liječenje akutne DVT i liječenje PE je 10 mg uzeto peroralno dva puta dnevno tokom prvih 7 dana, a nakon toga 5 mg peroralno dva puta dnevno sa vodom, sa ili bez hrane.

Prema dostupnim medicinskim smjernicama, kratkotrajno liječenje (najmanje 3 mjeseca) trebalo bi biti zasnovano na glavnim prolaznim/reverzibilnim faktorima rizika (npr. nedavna operacija, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza lijeka TROMBOMELT za prevenciju rekurentne DVT i PE je 2,5 mg uzeta peroralno dva puta dnevno sa vodom, sa ili bez hrane.

Kada je indikovana prevencija rekurentne DVT i PE dozu od 2,5 mg dva puta dnevno treba započeti nakon 6 mjeseci liječenja lijekom TROMBOMELT od 5 mg dva puta dnevno ili drugim antikoagulansom, kao što je prikazano na Slici 3.

Slika 3

REŽIM DOZIRANJA	 JUTRO	 VEČE	DNEVNA DOZA
Liječenje akutne DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca)			
Dan 1-7: 10 mg dva puta dnevno	 TROMBOMELT 5 mg	 TROMBOMELT 5 mg	20 mg
Dan 8 i nadalje: 5 mg dva puta dnevno	 TROMBOMELT 5 mg	 TROMBOMELT 5 mg	10 mg
Prevencija rekurentne DVT i/ili PE nakon završetka 6-mjesečne terapije antikoagulansima			
2,5 mg dva puta dnevno	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Sveukupno trajanje terapije treba odrediti individualno, nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizik od krvarenja.

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete TROMBOMELT mogu se zdrobiti i rastvoriti u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete TROMBOMELT mogu se zdrobiti i rastvoriti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete TROMBOMELT stabilne su u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

Ako propusti da uzme dozu, pacijent treba odmah da uzme TROMBOMELT, a zatim da nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega	
Dijaliza	Nije preporučeno
Bubrežna insuficijencija (CrCl <15 mL/min)	Nije preporučeno
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15-29 mL/min)	Primjenjivati uz oprez
Blago (CrCl 51 - 80 mL/min) ili umjereno (CrCl 30 - 50 mL/min) oštećenje bubrežne funkcije	Nije potrebno prilagođavati dozu

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano
Teško oštećenje funkcije jetre	Nije preporučeno
Blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre (<i>Child Pugh</i> stadijum A ili B)	Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom TROMBOMELT treba uraditi testove funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim jetrinim enzimima ALT/AST >2 x GGN ili ukupnim bilirubinom ≥1,5 x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga u navedenoj populaciji TROMBOMELT treba primjenjivati uz oprez.

Hemodinamiski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti čije stanje zahtijeva trombolizu ili pulmonalnu embolektomiju

TROMBOMELT se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionarnom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamiski nestabilni ili kod kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija.

Pacijenti sa aktivnim karcinomom

Bezbjednost i efikasnost apiksabana u terapiji DVT, PE i prevenciji rekurentne DVT i PE (VTET) kod pacijenata sa aktivnim karcinomom nije utvrđena.

Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena¹

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka TROMBOMELT je 2,5 mg koja se uzima peroralno dva puta dnevno sa vodom, sa ili bez hrane. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon operacije.

Ljekari mogu razmotriti potencijalne prednosti ranije primjene antikoagulanasa za profilaksu VTE, kao i rizike krvarenja nakon operacije pri odlučivanju o vremenu primjene unutar ovog vremenskog okvira.

Kod pacijenata podvrgnutih **hirurškom zahvatu zamjene kuka** preporučeno trajanje liječenja je **32 do 38 dana**.

Kod pacijenata podvrgnutih **hirurškom zahvatu zamjene koljena** preporučeno trajanje liječenja je **10 do 14 dana**.

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete TROMBOMELT mogu se zdrobiti i rastvoriti u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, u soku od jabuke ili pomiješati sa pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete TROMBOMELT mogu se zdrobiti i rastvoriti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete TROMBOMELT stabilne su u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

Ako propusti da uzme dozu, pacijent treba odmah da uzme TROMBOMELT, a zatim da nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega	
Dijaliza	Nije preporučeno
Bubrežna insuficijencija (CrCl <15 mL/min)	Nije preporučeno
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15-29 mL/min)	Primjenjivati uz oprez
Blago (CrCl 51 - 80 mL/min) ili umjereno (CrCl 30 - 50 mL/min) oštećenje bubrežne funkcije	Nije potrebno prilagođavati dozu

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano
Teško oštećenje jetre	Nije preporučeno
Blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre (<i>Child Pugh</i> stadijum A ili B)	Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom TROMBOMELT treba uraditi testove funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim jetrinim enzimima ALT/AST >2 x GGN ili ukupnim bilirubinom $\geq 1,5$ x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga u navedenoj populaciji TROMBOMELT treba primjenjivati uz oprez.

Prelazak na liječenje ili sa liječenja apiksabanom^{1,2}

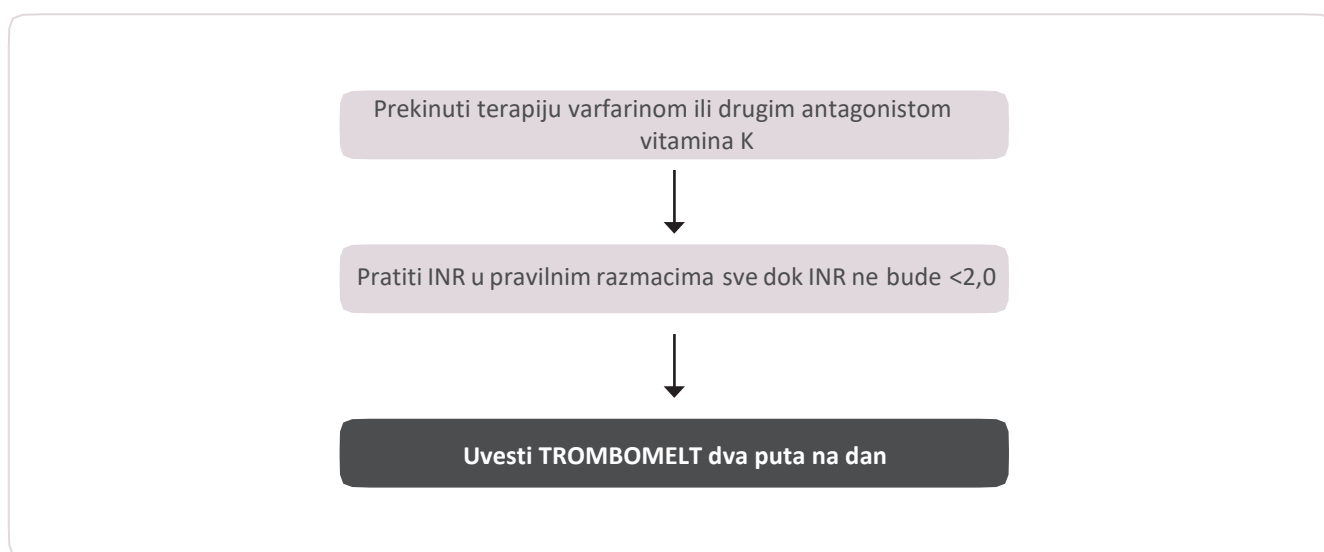
Prelazak sa liječenja parenteralnim antikoagulansima na TROMBOMELT (i obrnuto) može se izvršiti prilikom primjene sljedeće doze po rasporedu.

Ovi lijekovi se ne smiju primjenjivati istovremeno.

Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K na TROMBOMELT

Kada pacijent prelazi sa terapije antagonistom vitamina K na TROMBOMELT, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu lijeka TROMBOMELT kad internacionalni normalizovani odnos (eng. *International Normalised Ratio*, INR) bude $<2,0$ (Slika 4).

Slika 4



Prelazak sa lijeka TROMBOMELT na terapiju antagonistom vitamina K

Tokom prelaska sa lijeka TROMBOMELT na liječenje antagonistom vitamina K, treba nastaviti sa primjenom lijeka TROMBOMELT još najmanje 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istovremene primjene lijeka TROMBOMELT i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka TROMBOMELT. Istovremenu primjenu lijeka TROMBOMELT i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja^{1, 2}

Nekoliko je podgrupa pacijenata izloženo povećanom riziku od krvarenja te ih je potrebno **pažljivo pratiti** kako bi se uočili znaci i simptomi komplikacija krvarenja. Preporučuje se **oprez** kod upotrebe lijeka TROMBOMELT kod stanja u kojima je povećan rizik od krvarenja. Primjena lijeka TROMBOMELT mora se prekinuti ako se pojavi teško krvarenje.

Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje i kod kojeg je upotreba kontraindikovana

Ovo uključuje:

- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja
- Postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus
- Prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja
- Nedavne povrede mozga ili kičme
- Nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmi ili oku
- Nedavno intrakranijalno krvarenje
- Poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije

Interakcije sa drugim lijekovima koji utiču na hemostazu

Antikoagulansi

- Nefrakcionisani heparin, heparini niske molekularne mase (npr. enoksaparin, dalteparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks)
- Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)

Zbog povećanog rizika od krvarenja istovremenoliječenje lijekom TROMBOMELT i bilo kojim drugim antikoagulansom je **kontraindikovano**, osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije, kad se nefrakcionisani heparin daje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijuma.

Inhibitori agregacije trombocita, SSRI/SNRI i NSAIL

Istovremena primjena lijeka TROMBOMELT sa antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja. Potreban je oprez kod istovremene primjene lijeka TROMBOMELT sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), acetilsalicilnom kiselinom (ASK) i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ (npr. klopidoqrel). Iskustvo istovremene primjene sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja, ne preporučuje se njihova istovremena primjena sa lijekom TROMBOMELT.

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

<p>Oštećenje funkcije bubrega</p>	<p><i>Vidjeti odjeljke o pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega pod preporukama za doziranje za svaku indikaciju odvojeno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne preporučuje se primjena kod pacijenata čiji je klirens kreatinina <15 mL/min niti kod pacijenata na dijalizi. • Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije <p>Pacijenti sa NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 mL/min) treba da prime manju dozu lijeka TROMBOMELT od 2,5 mg dvaput na dan. • Pacijenti koji imaju vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 μmol/L), dob ≥ 80 godina ili tjelesnu masu ≤ 60 kg treba da prime manju dozu lijeka TROMBOMELT od 2,5 mg dvaput na dan.
<p>Osobe starije životne dobi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu <p>Pacijenti sa NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji sa ostalim faktorima.
<p>Niska tjelesna masa ≤ 60 kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu <p>Pacijenti sa NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji sa ostalim faktorima.
<p>Istovremena primjena sa snažnim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp-a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TROMBOMELT se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir)
<p>Istovremena primjena sa lijekovima koji se ne smatraju jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka TROMBOMELT kad se primjenjuje istovremeno sa amjodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, kinidinom i verapamilom

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

Istovremena primjena sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a

- Istovremena primjena lijeka TROMBOMELT sa jakim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili kantarionom) može smanjiti izloženost apiksabanu za ~ 50% i treba se primjenjivati uz oprez.

Liječenje DVT i PE

- TROMBOMELT se ne preporučuje.

Hirurške i invazivne procedure^{1,2,3}

Primjenu lijeka TROMBOMELT treba prekinuti prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka (osim kardioverzije ili kateterske ablacije) kod kojih postoji rizik od krvarenja (*vidjeti tabelu ispod*).

Ako se hirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba preduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećan rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

U slučaju da je pacijentu koji se liječi lijekom TROMBOMELT potreban elektivan hirurški zahvat, poput operacije ili invazivnog postupka povezanog sa povećanim rizikom od krvarenja, primjenu lijeka TROMBOMELT treba prekinuti dovoljno rano prije postupka kako bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog sa antikoagulansima. Poluvrijeme eliminacije lijeka TROMBOMELT iznosi približno 12 sati. S obzirom na to da je TROMBOMELT reverzibilan inhibitor faktora Xa, njegovo bi antikoagulantno dejstvo trebalo prestati unutar 24 do 48 sati nakon posljednje primijenjene doze.

Prekid primjene lijeka TROMBOMELT prije elektivnog hirurškog zahvata/invazivnog postupka	
Mali rizik od krvarenja (uključuje intervencije kod kojih će krvarenje, ako nastupi, biti minimalno, neće biti na kritičnom mjestu i/ili će se moći lako kontrolisati jednostavnom mehaničkom hemostazom)	Najmanje 24 sata prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivne procedure.
Umjeren ili visok rizik od krvarenja (uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerovatnoća klinički značajnog krvarenja ili za koje bi rizik od krvarenja bio neprihvatljiv)	Najmanje 48 sata prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivne procedure.

Privremeni prekid liječenja^{1, 2}

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući TROMBOMELT, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod pacijenata povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze i ako se antikoagulantna terapija lijekom TROMBOMELT iz bilo kojeg razloga treba privremeno prekinuti, liječenje treba ponovo započeti što je prije moguće, pod uslovom da to dopušta kliničko stanje i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija¹

Kada se kod pacijenata liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzrokovati dugotrajnu ili trajnu paralizu. Nakon operacije, trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti **najmanje 5 sati** prije primjene prve doze lijeka TROMBOMELT.

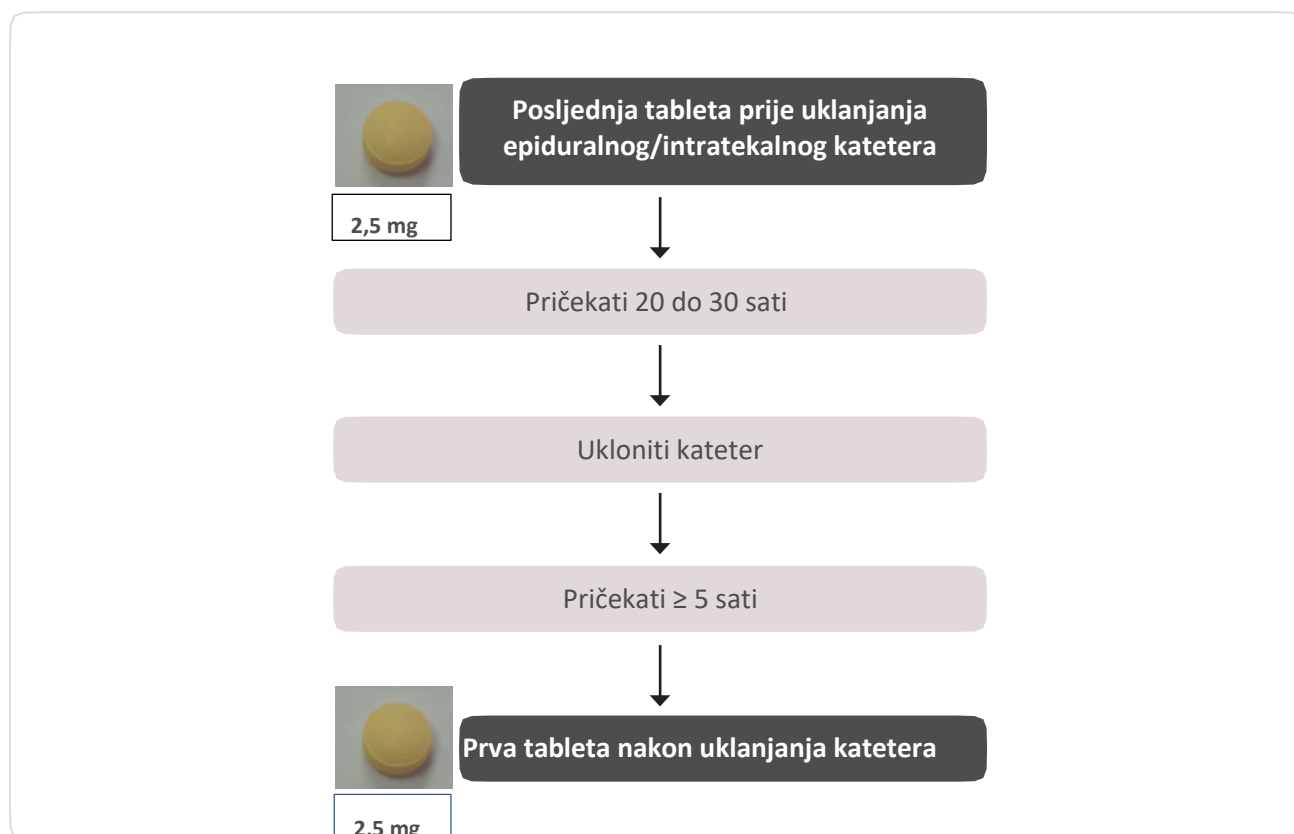
Vodič za primjenu lijeka TROMBOMELT kod pacijenata sa trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterom

Nema kliničkog iskustva sa primjenom lijeka TROMBOMELT u kombinaciji sa trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima.

Ako za tim postoji potreba, a na osnovu uopštenih farmakokinetičkih svojstava lijeka TROMBOMELT, između posljednje doze lijeka TROMBOMELT i uklanjanja katetera treba da prođe **20 do 30 sati** (tj. 2 x poluvrijeme eliminacije lijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti najmanje jednu dozu. Sljedeća doza lijeka TROMBOMELT smije se dati **najranije 5 sati** nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih antikoagulantnih lijekova, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i zbog toga je potreban poseban oprez kod primjene lijeka TROMBOMELT uz neuroaksijalnu blokadu (Slika 5).

Pacijente treba često kontrolisati zbog pojave znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, odnosno poremećaji funkcije crijeva ili mokraćne bežike). Ako se primijeti neurološko oštećenje, neophodna je hitna dijagnoza i liječenje.

Slika 5



Zbrinjavanje predoziranja i krvarenja

Predoziiranje lijekom TROMBOMELT može uzrokovati povećan rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, liječenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja se mora istražiti. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. hirurške hemostaze, transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima lijek TROMBOMELT, primijenjen peroralno kod zdravih ispitanika u dozama do 50 mg na dan tokom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tokom 7 dana ili 50 mg jednom dnevno tokom 3 dana) nije uzrokovao klinički značajna neželjena dejstva.

Kod zdravih ispitanika primjena aktivnog uglja 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je prosječni PIK apiksabana za 50% odnosno 27% i nije uticala na C_{max} . Prosječno poluvrijeme eliminacije lijeka TROMBOMELT smanjilo se sa 13,4 sata kada je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sata kod primjene aktivnog uglja 2 sata nakon lijeka TROMBOMELT, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog uglja 6 sati nakon lijeka TROMBOMELT. Zbog toga, primjena aktivnog uglja može biti korisna kod zbrinjavanja predoziranja ili slučajne ingestije lijeka.

Lijek za reverziju efekta inhibitora faktora Xa dostupan je za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolisano ili ugrožava život. Takođe je potrebno razmotriti primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamskog efekta lijeka TROMBOMELT, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i dostiglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a kod zdravih ispitanika.

Međutim, nema kliničkog iskustva sa primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva sa primjenom rekombinantnog faktora VIIa kod pacijenata koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa u zavisnosti od toka krvarenja.

U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti konsultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila PIK za 14% kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Na osnovu toga, mala je vjerovatnoća da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju zbrinjavanja predoziranja lijekom TROMBOMELT.

Upotreba koagulacijskih testova^{1,2}

Kod liječenja lijekom TROMBOMELT nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti. Ipak, kalibrisani kvantitativni test anti-faktor Xa može biti koristan u rijetkim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti lijeku TROMBOMELT može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnih hirurških zahvata.

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

Promjene uočene u ovim testovima zgrušavanja kod primjene uobičajene terapijske doze su male i podložne visokom stepenu varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamskih efekata lijeka TROMBOMELT.

Tokom ispitivanja stvaranja trombina, TROMBOMELT je smanjio endogeni potencijal trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban takođe pokazuje anti-FXa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-FXa aktivnosti, ali ti se rezultati razlikuju u zavisnosti od testa. Podaci iz kliničkih ispitivanja su dostupni samo za Rotachrom® Heparin hromogeni test. Anti-FXa aktivnost pokazuje skoro direktni linearni odnos sa koncentracijom apiksabana u plazmi, dostižući maksimalne vrijednosti u vrijeme pik koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana.

Tabela 1 pokazuje predviđenu izloženost i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju. Kod pacijenata koji su uzimali apiksaban za prevenciju VTE nakon operacije ugradnje kuka ili koljena, rezultati pokazuju manje od 1,6 puta fluktuaciju u nivoima od pik vrijednosti do najnižeg nivoa. Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između pik vrijednosti i najnižeg nivoa manja od 1,7 puta. Kod pacijenata koji uzimaju apiksaban za liječenje DVT i PE ili prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između pik vrijednosti i najnižeg nivoa manja od 2,2 puta.

Tabela 1

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i aktivnosti anti-faktora Xa				
	apiksaban C _{max} (ng/mL)	apiksaban C _{min} (ng/mL)	maksimalna anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/mL)	minimalna anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/mL)
Medijana [5.; 95. percentil]				
Prevencija venske tromboembolije (VTE): elektivni hirurški zahvat ugradnje kuka ili koljena				
2,5 mg dva puta dnevno	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF				
2,5 mg dva puta dnevno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dva puta dnevno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Terapija DVT, terapija PE i prevencija rekurentne DVT i PE				
2,5 mg dva puta dnevno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dva puta dnevno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dva puta dnevno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*Populacija sa prilagođenom dozom na osnovu 2 od 3 kriterijuma smanjenja doze, kao što je prikazano na Slici 2

Reference

1. Trombomelt 2.5 mg, film tableta, Sažetak karakteristika lijeka (datum revizije teksta: decembar 2022. godine).
2. Trombomelt 5 mg, film tableta, Sažetak karakteristika lijeka (datum revizije teksta: decembar 2022. godine).
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.

Dodatne primjerke ovog Vodiča možete dobiti od nosioca dozvole za lijek Trombomelt.

Vodič je u elektronskoj formi dostupan na <https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/>