

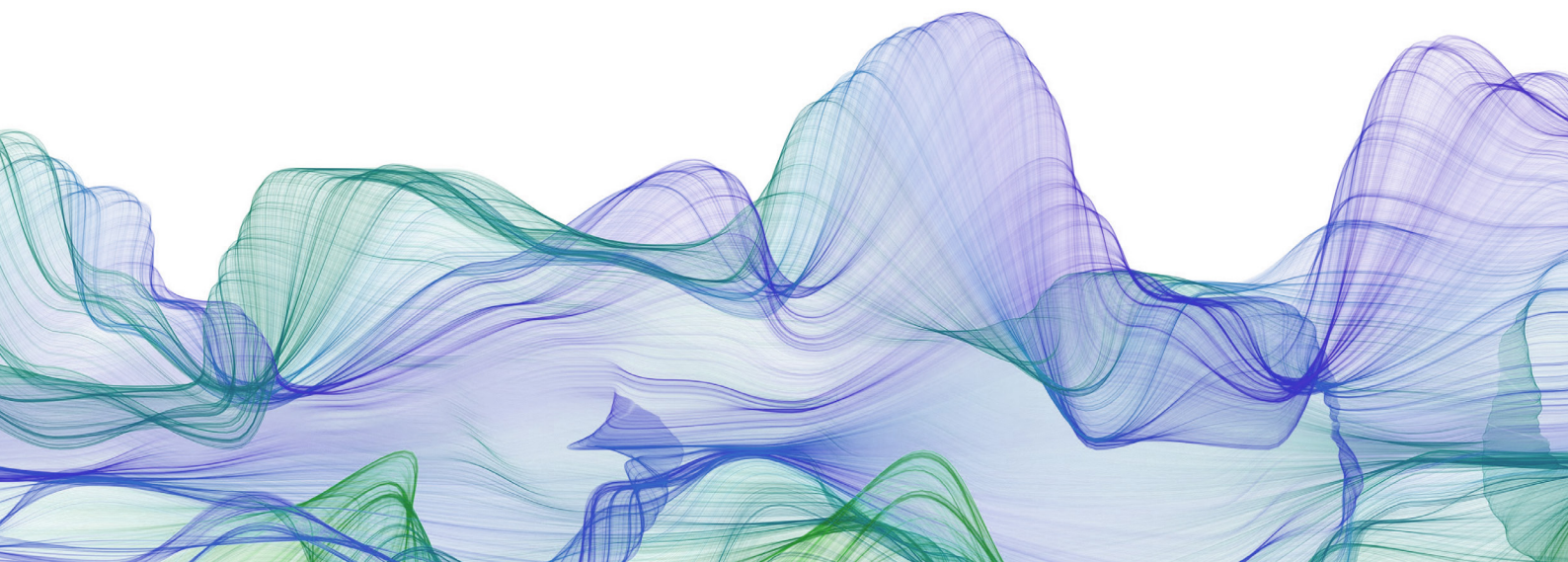
VODIČ ZA LJEKARE

ELIXAN

(apiksaban)

Ovaj edukativni materijal pripremljen je kako bi se dodatno smanjio rizik od krvarenja koji je povezan sa primjenom apiksabana i radi obezbjeđivanja smjernica zdravstvenim radnicima za postupanja u vezi sa ovim rizikom.

Ove smjernice za ljekara koji propisuje lijek ne predstavljaju zamjenu za Sažetak karakteristika lijeka (SmPC) za lijek Elixan. Molimo da pročitate SmPC za kompletne informacije o propisivanju.



Sumnju na neželjene reakcije na lijek potrebno je prijaviti Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) na jedan od sljedećih načina:

- popunjavanjem ONLINE prijave kojoj možete pristupiti na www.cinmed.me ili skeniranjem QR koda u nastavku:



- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - poštom na adresu Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bulevar Ivana Crnojevića 64A, 81000 Podgorica
 - telefaksom na +382 (20) 310 581 ili
 - elektronskom poštom na nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjene reakcije na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Elixan: FARMONT M.P.,
Kosić – Stari put bb, Danilovgrad
Broj telefona: +382 (20) 663 068
e-mail: zoran.popovic@farmont.me

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

Sadržaj

Kartica sa upozorenjima za pacijenta.....	4
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAf) koji imaju jedan ili više faktora rizika.....	5
Preporučeno doziranje.....	5
Smanjenje doze.....	6
Propuštena doza.....	6
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega.....	7
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre.....	7
Pacijenti sa protetskim srčanim zaliscima.....	8
Pacijenti koji se podvrgavaju ablaciji katetera.....	8
Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji.....	8
Terapijska indikacija: Liječenje tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod odraslih.....	10
Preporučeno doziranje.....	10
Propuštena doza.....	10
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega.....	11
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre.....	11
Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća.....	12
Pacijenti sa aktivnim karcinomom.....	12
Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena.....	13
Preporučeno doziranje.....	13
Propuštena doza.....	13
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega.....	12
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre.....	14
Prelazak na apiksaban i sa apiksabana na drugu terapiju.....	14
Populacije sa mogućim povećanim rizikom od krvarenja.....	16
Hirurške i invazivne procedure.....	19
Privremeni prestanak primjene.....	20
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija.....	20
Postupanje u slučaju predoziranja i krvarenja.....	21
Primjena testova koagulacije.....	23
Reference.....	24

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Svaki pacijent kome je propisan lijek Elixan 2,5 mg ili 5 mg treba da dobije Karticu sa upozorenjima za pacijenta i objašnjenje o važnosti, kao i posljedicama antikoagulantne terapije. Kartica sa upozorenjima za pacijenta se nalazi u pakovanju lijeka zajedno sa Uputstvom za lijek.

Ljekar koji propisuje ovaj lijek treba da razgovara sa pacijentom o značaju pridržavanja propisanoj terapiji, znacima i simptomima krvarenja i o tome kada je potrebno potražiti pomoć od zdravstvenih stručnjaka.

Ova Kartica sa upozorenjima za pacijenta sadrži informacije o antikoagulantnoj terapiji, kao i važne kontakt informacije u slučaju hitnih stanja.

Pacijente treba savjetovati da Karticu sa upozorenjima za pacijenta uvijek nose sa sobom ili da je pokažu svim zdravstvenim stručnjacima. Treba ih takođe podsjetiti da je neophodno da kažu zdravstvenim stručnjacima da uzimaju lijek Elixan u slučaju planirane operacije ili podvrgavanja invazivnim procedurama.

Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVA) koji imaju jedan ili više faktora rizika^{1, 2}

Faktori rizika za moždani udar kod NVA obuhvataju preležani moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, starosno doba ≥ 75 godina, hipertenziju, dijabetes melitus, simptomatsku srčanu insuficijenciju (NYHA klasa $\geq$ II).

Preporučeno doziranje

Preporučena doza lijeka Elixan je 5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno, sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje. Terapiju treba dugoročno nastaviti (slika 1).

Slika 1

UJUTRO	UVEČE
	
Elixan 5 mg	Elixan 5 mg

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

Smanjenje doze

Kod pacijenata sa najmanje dvije od sljedećih karakteristika: starosno doba ≥ 80 godina, tjelesna masa ≤ 60 kg ili kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L), preporučena doza lijeka Elixan je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno (slika 2).

Pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 15 - 29 mL/min) kod kojih su isključeni ostali kriterijumi treba takođe da primaju dozu lijeka Elixan od 2,5 mg dva puta dnevno (slika 2).

Slika 2

Kriterijumi za primjenu lijeka Elixan u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno ¹				
Starosno doba ≥ 80 godina	→	Najmanje 2 karakteristike	→	 Elixan 2,5 mg 2 x dnevno
Tjelesna masa ≤ 60 kg	→			
Kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L)	→			
	→			
Samo teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15 - 29 mL/min)	→			 Elixan 2,5 mg 2 x dnevno

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, pacijent treba odmah da uzme lijek Elixan i potom nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i ranije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se
Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B)	Primjenjivati sa oprezom Nije potrebno prilagođavanje doze

Prije započinjanja terapije lijekom Elixan treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim vrijednostima enzima jetre alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2 puta od gornje granice normalnih vrijednosti ili sa vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničku studiju. Stoga bi lijek Elixan trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije.

Pacijenti sa protetskim srčanim zaliscima

Bezbednost i efikasnost lijeka Elixan nisu ispitivane kod pacijenata sa protetskim srčanim zaliscima, sa ili bez atrijske fibrilacije. Zbog toga se ne preporučuje primjena lijeka Elixan u ovom slučaju.

Pacijenti koji se podvrgavaju ablaciji katetera

Pacijenti mogu nastaviti sa primjenom apiksabana dok su podvrgnuti ablaciji katetera za atrijsku fibrilaciju.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Sa primjenom lijeka Elixan može se započeti ili nastaviti kod pacijenata sa NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

Kod pacijenata koji prethodno nijesu bili liječeni antikoagulantima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija (engl. *transesophageal echocardiography* – TEE) ili slika kompjuterizovana tomografija (engl. *computed tomographic scan* – CT)) radi isključenja tromba u lijevom atrijumu, a u skladu sa važećim medicinskim smjernicama. Kod pacijenata sa prethodno utvrđenim intrakardijalnim trombom, prije kardioverzije potrebno se pridržavati važećih medicinskih smjernica.

Status pacijenta	Pacijent je kvalifikovan za smanjenje doze?	Režim doziranja
Započinjanje liječenja apiksabanom	Ne	5 mg dva puta dnevno najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije
	Da	2,5 mg dva puta dnevno najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije
Nedovoljno vremena prije kardioverzije za primjenu 5 doza apiksabana	Ne	10 mg udarne doze najmanje 2 sata prije kardioverzije, nakon čega slijedi 5 mg dva puta dnevno
	Da	5 mg udarne doze najmanje 2 sata prije kardioverzije, nakon čega slijedi 2,5 mg dva puta dnevno

Kod svih pacijenata koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je pacijent uzeo apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapijska indikacija: Liječenje tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod odraslih^{1,2}

Preporučeno doziranje

Preporučena doza lijeka Elixan za terapiju akutne DVT i terapiju PE je 10 mg dva puta dnevno oralno tokom prvih 7 dana, a zatim 5 mg dva puta dnevno oralno, sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje.

Prema dostupnim medicinskim vodičima, kratkotrajna terapija (najmanje 3 mjeseca) se preporučuje za pacijente koji imaju velike prolazne/reverzibilne faktore rizika (npr. skorašnja operacija, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza lijeka Elixan za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno, sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje.

Kada je indikovana prevencija DVT i PE, doza od 2,5 mg dva puta dnevno se uvodi nakon završetka šestomjesečne terapije lijekom Elixan u dozi od 5 mg dva puta dnevno, odnosno terapije nekim drugim antikoagulansom, kao što je prikazano na slici 3 i tabeli 1.

Slika 3

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

Tabela 1

	REŽIM DOZIRANJA	MAKSIMALNA DNEVNA DOZA
Liječenje DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca)	10 mg dva puta dnevno tokom prvih 7 dana	20 mg
	Dan 8. i nadalje 5 mg dva puta dnevno.	10 mg
Prevenција ponavljajućih DVT i/ili PE nakon završetka 6-mjesečnog liječenja DVT ili PE	2,5 mg dva puta dnevno	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 Elixan mogu se izdrobiti i rastvoriti u vodi, ili 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke i odmah primijeniti oralnim putem. Alternativno, tablete Elixan mogu se izdrobiti i rastvoriti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete Elixan stabilne su u vodi, 5%-tnom rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, pacijent bi trebalo odmah da uzme Elixan i potom nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i ranije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se
Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B)	Primjenjivati sa oprezom Nije potrebno prilagođavanje doze

Prije započinjanja terapije lijekom Elixan treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim vrijednostima enzima jetre ALT/AST >2 puta od gornje granice normalnih vrijednosti ili sa vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničku studiju. Stoga bi lijek Elixan trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća

Elixan se ne preporučuje kao alternativa primjeni nefrakcionisanih heparina kod pacijenata sa embolijom pluća koji su hemodinamski nestabilni ili kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća.

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 koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena^{1, 2}

Preporučeno doziranje

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

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

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

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

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

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, pacijent bi trebalo odmah da uzme lijek Elixan i potom nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i ranije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre	
Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se
Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B)	Primjenjivati sa oprezom Nije potrebno prilagođavanje doze

Prije započinjanja terapije lijekom Elixan treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim vrijednostima enzima jetre ALT/AST >2 puta od gornje granice normalnih vrijednosti ili sa vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničku studiju. Stoga bi lijek Elixan trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije.

Prelazak na apiksaban i sa apiksabana na drugu terapiju^{1,2}

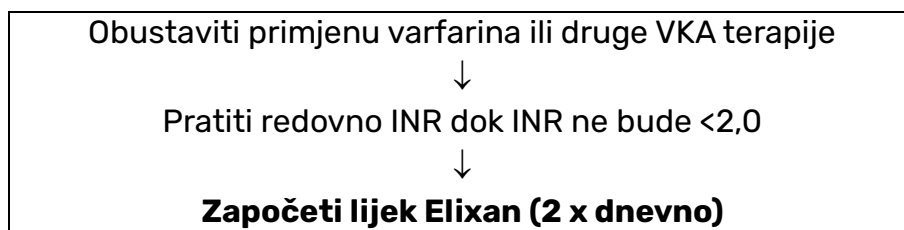
Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lijekom Elixan (i obrnuto) može se sprovesti prilikom uzimanja sljedeće planirane doze.

Ovi lijekovi se ne smiju uzimati u isto vrijeme.

Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na apiksaban

Kada pacijenti prelaze sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lijek Elixan, treba prestati sa uzimanjem varfarina ili druge VKA terapije i početi sa uzimanjem lijeka Elixan kada je internacionalni normalizovani odnos (INR) < 2,0 (Slika 4).

Slika 4



Prelazak sa lijeka Elixan na VKA terapiju

Kada pacijenti prelaze sa lijeka Elixan na terapiju antagonistom vitamina K, treba nastaviti sa primjenom lijeka Elixan još najmanje dva dana poslije započinjanja VKA terapije. Poslije dva dana istovremene primjene lijeka Elixan i VKA terapije, treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Elixan. Zatim nastaviti sa istovremenom primjenom lijeka Elixan i VKA terapije dok INR ne dostigne vrijednosti $\geq 2,0$.

Populacije sa mogućim povećanim rizikom od krvarenja^{1, 2}

Kod više podgrupa pacijenata postoji povećani rizik od krvarenja i potrebno ih je **pažljivo pratiti** da bi se uočili znaci i simptomi komplikacija povezanih sa krvarenjem. Lijek Elixan se mora primjenjivati **sa oprezom** u uslovima kada postoji povećani rizik od krvarenja. Primjenu lijeka Elixan treba **prekinuti** ako dođe do teškog krvarenja.

Lezija ili stanje ukoliko se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje i gdje je primjena kontraindikovana

To uključuje:

- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja
- Postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus
- Prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja
- Nedavnu povredu mozga ili kičme
- Nedavni moždani, spinalni ili oftamološki hirurški zahvat
- Nedavno intrakranijalno krvarenje
- Poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije

Interakcije sa drugim lijekovima koji utiču na hemostazu	
Antikoagulansi • Nefrakcionisani heparin, heparini male molekularne mase (npr. enoksaparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks) • Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)	Zbog povećanog rizika od krvarenja istovremena primjena lijeka Elixan sa bilo kojim drugim antikoagulantim lijekom je kontraindikovana, osim u specifičnom slučaju prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju, kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom ablacije katetera za atrijalnu fibrilaciju.
Inhibitori agregacije trombocita, SSRI/SNRI i NSAIL	Istovremena primjena lijeka Elixan sa antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja. Lijek Elixan treba upotrebljavati sa oprezom pri istovremenoj primjeni sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/ inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), acetilsalicilnom kiselinom (ASA) i/ili inhibitorima P2Y12 (npr. klopidoogrel). Iskustvo sa istovremenom primjenom sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran i sulfinpirazon) ili trombolitičkim lijekovima je ograničeno. Kako ovi lijekovi povećavaju rizik od krvarenja, ne preporučuje se njihova istovremena primjena sa lijekom Elixan.

Faktori koji mogu povećati izloženost apiksabanu / povećati koncentracije apiksabana u plazmi	
Oštećenje funkcije bubrega	<i>Vidjeti djelove za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kod svake pojedinačne indikacije</i> • Primjena se ne preporučuje kod pacijenata sa CrCl <15 mL/min ili pacijenata na dijalizi • Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega Pacijenti sa NVAF • Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 - 29 mL/min) treba da primaju dozu lijeka Elixan od 2,5 mg dva puta dnevno • Pacijenti sa kreatininom u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L) i starosnom dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom masom ≤ 60 kg treba da primaju dozu lijeka Elixan od 2,5 mg dva puta dnevno
Stariji pacijenti	• Nije potrebno prilagođavanje doze Pacijenti sa NVAF • Nije potrebno prilagođavanje doze, izuzev ako su prisutni drugi faktori
Mala tjelesna masa ≤ 60 kg	• Nije potrebno prilagođavanje doze Pacijenti sa NVAF • Nije potrebno prilagođavanje doze, izuzev ako su prisutni drugi faktori
Istovremena primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp	• Ne preporučuje se primjena lijeka Elixan kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir)
Istovremena primjena sa lijekovima koji se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp	• Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Elixan kada se primjenjuje istovremeno sa npr. amjodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, hinidinom i verapamilom

Faktori koji mogu smanjiti izloženost apiksabanu / smanjiti koncentracije apiksabana u plazmi	
Istovremena primjena sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp	- Istovremena primjena lijeka Elixan sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može dovesti do ~50% smanjenja izloženosti apiksabanu i treba je sprovoditi sa oprezom. Terapija DVT ili PE - Za liječenje DVT i PE, primjena lijeka Elixan se ne preporučuje - Za prevenciju rekurentne DVT i PE lijek Elixan treba primjenjivati sa oprezom

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

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

Ako se hirurške ili invazivne procedure ne mogu odložiti, treba ih sprovesti uz odgovarajući oprez, uzimajući u obzir povećani rizik od krvarenja. Ovaj rizik od krvarenja treba procijeniti u odnosu na hitnost intervencije.

Iako kod liječenja lijekom Elixan nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrisani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u izuzetnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti lijeku Elixan može doprinijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog hirurškog zahvata.

U slučaju da pacijent koji je na terapiji lijekom Elixan zahtijeva elektivnu hiruršku ili invazivnu proceduru koja je povezana sa povećanim rizikom od krvarenja, primjenu lijeka Elixan treba prekinuti dovoljno ranije prije planirane procedure da bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog sa primjenom antikoagulantne terapije. Poluvrijeme eliminacije apiksabana je oko 12 sati. Pošto je apiksaban reverzibilni inhibitor faktora Xa, njegovo antikoagulantno dejstvo se smanjuje u toku 24 do 48 sati od primjene posljednje doze.

Prekid terapije apiksabanom prije elektivne hirurške/invazivne procedure	
Mali rizik od krvarenja (uključuje procedure kod kojih je krvarenje, ukoliko se desi, minimalno, nije na kritičnom mjestu i/ ili se može lako kontrolisati jednostavnom mehaničkom hemostazom)	Najmanje 24 sata prije elektivne hirurške ili invazivne procedure
Umjeren ili veliki rizik od krvarenja (uključuje procedure za koje se vjerovatnoća klinički značajnog krvarenja ne može isključiti ili za koje je rizik od krvarenja neprihvatljiv)	Najmanje 48 sati prije elektivne hirurške operacije ili invazivne procedure

Privremeni prestanak primjene^{1, 2}

Prestanak primjene antikoagulansa, uključujući lijek Elixan, kod aktivnog krvarenja, elektivne operacije ili invazivnih procedura, dovodi pacijente do povećanog rizika od tromboze. Prekide antikoagulantne terapije treba izbjegavati, ali ako je privremeni prekid antikoagulantne terapije lijekom Elixan neophodan iz bilo kog razloga, trebalo bi ga u najkraćem mogućem roku ponovo uključiti u terapiju, onda kada ta klinička situacija dozvoljava i kad je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija¹

Kod pacijenata koji su podvrgnuti neuroaksijalnoj anesteziji (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalnoj/epiduralnoj punkciji, a primaju antitrombocitnu terapiju u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija, postoji rizik od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do produžene ili trajne paralize. Stalni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti postoperativno **najmanje 5 sati** prije primjene prve doze lijeka Elixan.

Vodič za primjenu lijeka Elixan kod pacijenata sa stalnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima

Ne postoji kliničko iskustvo sa primjenom lijeka Elixan kod stalnih intratekalnih ili epiduralnih katetera. U slučaju da postoji takva potreba i na osnovu opštih farmakokinetičkih karakteristika apiksabana, trebalo bi da prođe vremenski interval od **20-30 sati** (odnosno dva poluvremena eliminacije) između posljednje doze lijeka Elixan i izvlačenja katetera, a bar

jednu dozu treba izostaviti prije izvlačenja katetera. Sljedeća doza lijeka Elixan može se dati najmanje 5 sati poslije uklanjanja katetera. Kao kod svih antikoagulantnih lijekova, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga se savjetuje izuzetan oprez pri primjeni apiksabana u prisustvu neuroaksijalne blokade (slika 5).

Kod pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, poremećaj funkcije crijeva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primijeti neurološki ispad, neophodna je hitna dijagnostika i terapija.

Slika 5:



Postupanje u slučaju predoziranja i krvarenja^{1,2}

Predožiranje lijekom Elixan može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Takođe treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze ili transfuzija svježe zamrznute plazme.

U kontrolisanim kliničkim studijama, oralno primijenjen lijek Elixan kod zdravih ispitanika u dozama do 50 mg dnevno u periodu od 3 do 7 dana (25 mg dva puta dnevno 7 dana ili 50 mg jednom dnevno 3 dana) nije doveo do klinički relevantnih neželjenih reakcija.

Kod zdravih ispitanika, nakon unosa doze od 20 mg lijeka Elixan, primjena aktivnog uglja poslije 2 sata smanjila je prosječnu PIK vrijednost

apiksabana za 50%, a poslije 6 sati za 27%, i nije imala uticaj na Cmax apiksabana. Prosječno poluvrijeme eliminacije apiksabana se smanjilo sa 13,4 sati kada je lijek primijenjen sam na 5,3 sati kod primjene aktivnog uglja 2 sata poslije lijeka Elixan, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog uglja 6 sati poslije lijeka Elixan. Prema tome, primjena aktivnog uglja može biti od koristi u terapiji predoziranja lijekom Elixan ili prilikom njegovog nenamjernog unosa.

Lijek za reverziju aktivnosti inhibitora faktora Xa dostupan je za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolisano ili može ugroziti život. Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamskog efekta apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo 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 ponovno doziranje i titracija doze rekombinantnog faktora VIIa u zavisnosti od poboljšanja krvarenja.

U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju velikih krvarenja treba razmotriti konsultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

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

Primjena testova koagulacije^{1,2}

Rutinsko praćenje izloženosti apiksabanu nije potrebno tokom terapije. Ipak, kalibrisana kvantitativna analiza anti-faktora Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama kada podatak o izloženosti apiksabanu može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. kod predoziranja ili hitne operacije.

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

Promjene uočene u testovima koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podliježu većem stepenu promjenljivosti. Njihova primjena se ne preporučuje za procjenu farmakodinamskog dejstva apiksabana.

Određivanje anti-faktor Xa aktivnosti

Anti-faktor Xa aktivnost apiksabana pokazana je kroz smanjenje enzimске aktivnosti faktora Xa u više komercijalnih anti-faktor Xa kitova, međutim rezultati se razlikuju u zavisnosti od kita. Podaci iz kliničkih studija su dostupni samo za Rotachrom Heparin hromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost je skoro linearna u odnosu na koncentraciju apiksabana u plazmi i dostiže maksimalne vrijednosti u trenutku postizanja maksimalnih koncentracija apiksabana u plazmi. Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti je skoro linearan u širokom opsegu doza apiksabana.

U Tabeli 2 prikazana je predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti anti-faktor Xa aktivnosti za svaku indikaciju. Kod pacijenata koji su primali lijek Elixan za prevenciju VTE nakon operacije ugradnje kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,6 puta. Kod pacijenata sa NVAF koji su primali lijek Elixan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,7 puta. Kod pacijenata koji uzimaju lijek Elixan za liječenje DVT i PE ili prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 2,2 puta.

Tabela 2

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti anti-faktor Xa aktivnosti				
	apiksaban Cmax (ng/mL)	apiksaban Cmin (ng/mL)	maksimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i. j./mL)	minimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i. j./mL)
	medijana [5-ti, 95-ti percentil]			
Prevenција VTE: elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena				
2,5 mg 2 x dnevno	77 [41;146]	51 [23;109]	1,3 [0,67;2,4]	0,84 [0,37;1,8]
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF				
2,5 mg 2 x dnevno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 x dnevno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Terapija DVT, terapija PE, prevencija rekurencije DVT i PE (VTet)				
2,5 mg 2 × dnevno	67 [30 ; 153]	32 [11 ; 90]	1,0 [0,46 ; 2,5]	0,49 [0,17 ; 1,4]
5 mg 2 × dnevno	132 [59 ; 302]	63 [22 ; 177]	2,1 [0,91 ; 5,2]	1,0 [0,33 ; 2,9]
10 mg 2 × 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 za smanjenje doze, kao što je prikazano na slici 2

Reference

1. Elixan 2,5 mg film tablete, Sažetak karakteristika lijeka (datum revizije teksta mart 2024.).
2. Elixan 5 mg film tablete, Sažetak karakteristika lijeka (datum revizije teksta mart 2024.).
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.



Nosilac dozvole u Crnoj Gori:
FARMONT M.P., Kosić – Stari put bb, Danilovgrad
tel: (020) 663 075;
e-mail: jelena.scepanovic@farmont.me