

 **Aboxoma[®]**

apiksaban

60 x 2,5mg

60 x 5mg



Vodič za ljekare

 **KRKA**

Verzija 1; Januar 2025

Lijek Aboxoma (apiksaban)

Vodič za propisivača

Ovaj vodič za propisivače predstavlja edukativni materijal koji je obavezan kao uslov za stavljanje lijeka Aboxoma u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamjenjuju informacije navedene u Sažetku karakteristika lijeka koji sadrži apiksaban. Za potpune informacije, prije primjene lijeka molimo da pročitate Sažetak karakteristika lijeka koji je priložen uz ovaj Vodič.

Ovaj edukativni materijal pripremljen je kako bi se dodatno smanjio rizik od krvarenja koji je povezan s upotrebom apiksabana i da bi se zdravstveni radnici usmjerili u upravljanju tim rizikom.

Edukativni materijal je pripremljen sa ciljem osiguravanja bezbjedne i efikasne upotrebe lijeka i adekvatnog upravljanja rizicima i odobren je od Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore.

Važno je prijaviti sumnjive neželjene reakcije nakon odobrenja lijeka. To omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju.

Ovaj edukativni materijal možete pronaći na internet stranici Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika.

Kartica upozorenja za pacijenta	4
Terapeutska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) s jednim ili više faktora rizika	5
Preporuke za doziranje	5
Smanjenje doze	6
Propuštena doza	6
Pacijenti sa oštećenjem bubrega	7
Pacijenti sa oštećenjem jetre	7
Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji	7
Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji	8
Terapeutska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija ponovnih DVT i PE kod odraslih	9
Preporuke za doziranje	9
Propuštena doza	10
Pacijenti sa oštećenjem bubrega	10
Pacijenti sa oštećenjem jetre	10
Hemodinamski nestabilni pacijenti s PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija	11
Pacijenti sa aktivnim karcinomom	11
Terapeutska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su bili podvrgnuti elektivnoj operaciji zamjene kuka ili koljena	12
Preporuke za doziranje	12
Propuštena doza	12
Pacijenti sa oštećenjem bubrega	13
Pacijenti sa oštećenjem jetre	13
Prelazak na i sa apiksabana	14
Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (VKA) na apiksaban	14
Prelazak sa apiksabana na terapiju VKA	14

Populacije potencijalno izložene većem riziku od krvarenja	15
Hirurške i invazivne procedure	17
Privremeni prekid	18
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija	18
Smjernice za upotrebu apiksabana kod pacijenata sa stalnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima	19
Liječenje predoziranja i krvarenja	20
Upotreba testova koagulacije	21
Protrombinsko vrijeme (PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)	21
Anti-Faktor Xa testovi	21
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije	23

Kartica upozorenja za pacijenta

Svakom pacijentu kojem je propisan apiksaban mora se dostaviti kartica upozorenja za pacijenta, te treba objasniti važnost i posljedice antikoagulantne terapije. Kartica upozorenja za pacijenta nalazi se unutar pakovanja apiksabana zajedno sa uputom o lijeku.

Konkretno, ljekar koji propisuje lijek treba da razgovara sa pacijentima o važnosti pridržavanja terapije, znakovima ili simptomima krvarenja i kada treba potražiti pomoć od zdravstvenog radnika.

Ova kartica upozorenja za pacijenta pruža informacije zdravstvenim radnicima o terapiji antikoagulansima i sadrži važne kontakt informacije kod hitnih slučajeva.

Pacijente treba savjetovati da u svakom trenutku nose karticu upozorenja za pacijenta i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku. Takođe ih treba podsjetiti na potrebu obavješćavanja zdravstvenih radnika da uzimaju apiksaban ako im je potrebna operacija ili invazivna procedura.

Terapeutska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) s jednim ili više faktora rizika

Faktori rizika za moždani udar kod NVAF-a (nevalvularne atrijalne fibrilacije) uključuju prethodni moždani udar ili TIA (Tranzientni ishemijski napad), dob ≥ 75 godina, hipertenziju, dijabetes melitus i simptomatsko zatajenje srca (NYHA (New York Heart Association / udruženje za srce Njujork/) klasa $\geq$ II).

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka Aboxoma je 5 mg oralno dva puta dnevno sa vodom, sa ili bez hrane. Terapiju treba nastaviti dugoročno (Slika 1).

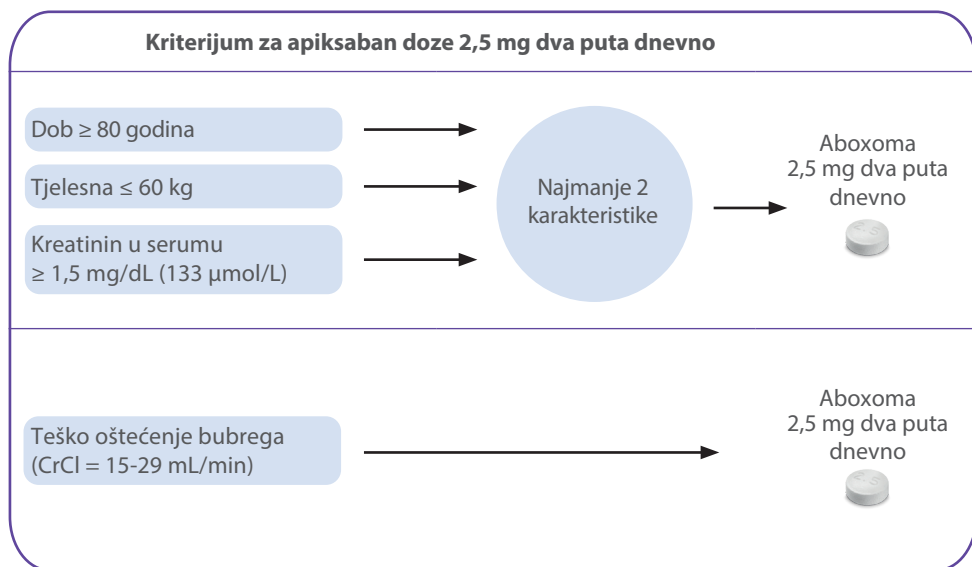
 UJUTRU	 UVEČE
 apiksaban 5 mg	 apiksaban 5 mg

Slika 1

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, apiksaban tablete se mogu zgnječiti i suspendirati u vodi, ili s 5% glukoze u vodi (G5W), ili soku od jabuke ili pomiješati sa jabučnim pireom i odmah primijeniti oralno. Alternativno se tablete apiksabana mogu zgnječiti i suspendirati u 60 ml vode ili G5W i odmah isporučiti kroz nazogastričnu sondu. Zdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, G5W, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Smanjenje doze

Kod pacijenata sa najmanje dvije od sljedećih karakteristika: starost ≥ 80 godina, tjelesna težina ≤ 60 kg ili kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$), preporučena doza apiksabana je 2,5 mg oralno dva puta dnevno (slika 2). Pacijenti sa isključivim kriterijumima teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina $[\text{CrCl}] = 15\text{--}29$ mL/min) takođe treba da primaju apiksaban 2,5 mg dva puta dnevno (Slika 2).



Slika 2

Propuštena doza

Ako propusti dozu, pacijent treba odmah uzeti apiksaban, a zatim nastaviti sa uzimanjem dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Oštećenje bubrega	
Dijaliza	Nije preporučeno.
Zatajenje bubrega (CrCl < 15 mL/min)	Nije preporučeno.
Teško oštećenje bubrega (CrCl = 15-29 mL/min)	Smanjenje doze na 2,5 mg dva puta dnevno.
Blago (CrCl = 51-80 mL/min) ili umjereno (CrCl = 30-50 mL/min) oštećenje bubrega	5 mg dva puta dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze osim ako pacijent ne ispunjava kriterijume za smanjenje doze na 2,5 mg dva puta dnevno na osnovu starosti, tjelesne težine i/ili kreatinina u serumu (pogledajte odjeljak o doziranju).

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Oštećenje jetre	
Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano.
Teško oštećenje jetre	Nije preporučeno.
Blago ili umjereno oštećenje jetre (Child Pugh A ili B)	Koristite oprezno. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Prije početka primjene apiksabana, potrebno je izvršiti ispitivanje funkcije jetre. Pacijenti s povišenim jetrenim enzimima alanin aminotransferaza (ALT)/aspartat aminotransferaza (AST) > 2x ULN ili ukupni bilirubin $\geq$ 1,5x ULN bili su isključeni iz kliničkih studija. Stoga, apiksaban treba oprezno koristiti u ovoj populaciji. ULN = gornja granica normale

Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji

Apiksaban se može nastaviti kod pacijenata koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji zbog atrijske fibrilacije.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Apiksaban se može započeti ili nastaviti kod pacijenata s NVAF-om kojima je možda potrebna kardioverzija.

Za pacijente koji prethodno nisu liječeni antikoagulansima, trebalo bi razmotriti isključenje tromba lijevog atrija koristeći pristup vođen slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija (TEE) ili kompjuterizovana tomografija (CT)) prije kardioverzije, u skladu s utvrđenim medicinskim smjernicama. Za pacijente kod kojih je prethodno otkriven intrakardijalni tromb, prije kardioverzije treba se pridržavati utvrđenih 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

Za sve pacijente koji su podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije treba tražiti potvrdu da je pacijent uzimao apiksaban kako je propisano. Odluke o započinjanju i trajanju liječenja trebaju uzeti u obzir utvrđene smjernice za antikoagulansnu terapiju kod pacijenata koji su podvrgnuti kardioverziji.

Terapeutska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija ponovnih DVT i PE kod odraslih

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka Aboxoma; za liječenje akutne DVT i liječenje PE je 10 mg oralno dva puta dnevno prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg oralno dva puta dnevno s vodom, sa ili bez hrane.

Prema dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba biti zasnovano na glavnim prolaznim/reverzibilnim faktorima rizika (npr. nedavna operacija, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza lijeka Aboxoma za prevenciju rekurentne DVT i PE je 2,5 mg oralno dva puta dnevno s vodom, sa ili bez hrane.

Kada je indicirana prevencija rekurentne DVT i PE, dozu od 2,5 mg dva puta dnevno treba započeti nakon završetka 6 mjeseci liječenja apiksabanom od 5 mg dva puta dnevno ili drugim antikoagulansom, kao što je prikazano na slici 3.

RASPORED DOZIRANJA	 UJUTRO	 UVEČE	DNEVNA DOZA
Liječenje akutnog DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca)			
Dan 1-7: 10 mg dva puta dnevno →	 5 mg  5 mg	 5 mg  5 mg	20 mg
Dan 8 nadalje: 5 mg dva puta dnevno →	 5 mg	 5 mg	10 mg
Prevencija ponavljanja DVT-a i/ili PE nakon završetka 6-mjesečne antikoagulantne terapije			
2,5 mg dva puta dnevno →	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Slika 3

Trajanje cjelokupne terapije treba individualizovati nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizik od krvarenja.

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, apiksaban tablete se mogu zgnječiti i suspendirati u vodi, ili sa 5% glukoze u vodi (G5W), ili soku od jabuke ili pomiješati sa jabučnim pireom i odmah primijeniti oralno. Alternativno se tablete apiksabana mogu zgnječiti i suspendirati u 60 mL vode ili G5W i odmah isporučiti kroz nazogastričnu sondu. Zdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, G5W, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

Ako propusti dozu, pacijent treba odmah uzeti apiksaban, a zatim nastaviti sa uzimanjem dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Oštećenje bubrega	
Dijaliza	Nije preporučeno.
Zatajenje bubrega (CrCl < 15 mL/min)	Nije preporučeno.
Teško oštećenje bubrega (CrCl = 15-29 mL/min)	Koristite oprezno.
Blaga (CrCl = 51-80 mL/min) ili umjerena (CrCl = 30-50 mL/min) oštećenja bubrega	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Oštećenje jetre	
Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano.
Teško oštećenje jetre	Nije preporučeno.
Blago ili umjereno oštećenje jetre (Child Pugh A ili B)	Koristite oprezno. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Prije početka primjene apiksabana, potrebno je izvršiti ispitivanje funkcije jetre. Pacijenti s povišenim jetrenim enzimima ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$) ili ukupnim bilirubinom $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ bili su isključeni iz kliničkih studija. Stoga, apiksaban treba oprezno koristiti u ovoj populaciji.

ULN = gornja granica normale

Hemodinamski nestabilni pacijenti s PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Lijek Aboxoma se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa PE koji su hemodinamski nestabilni ili mogu dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju.

Pacijenti sa aktivnim karcinomom

Pacijenti s aktivnim karcinomom mogu biti izloženi visokom riziku i od venske tromboembolije i od krvarenja. Kada se apiksaban razmatra za liječenje DVT ili PE kod pacijenata s karcinomom, treba pažljivo procijeniti koristi u odnosu na rizike.

Terapeutska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su bili podvrgnuti elektivnoj operaciji zamjene kuka ili koljena

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka Aboxoma je 2,5 mg oralno dva puta dnevno sa vodom, sa ili bez hrane. Inicijalnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon operacije.

Ljekari mogu uzeti u obzir potencijalne prednosti ranijeg uzimanja antikoagulanasa za profilaksu VTE, kao i rizike od post-hirurškog krvarenja pri odlučivanju o vremenu primjene unutar ovog vremenskog okvira.

Kod pacijenata koji se podvrgavaju **operaciji zamjene kuka**, preporučeno trajanje liječenja je **32 do 38 dana**.

Kod pacijenata koji se podvrgavaju **operaciji zamjene koljena**, preporučeno trajanje liječenja je **10 do 14 dana**.

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, apiksaban tablete se mogu zgnječiti i suspendirati u vodi, ili sa 5% glukoze u vodi (G5W), ili soku od jabuke ili pomiješati sa jabučnim pireom i odmah primijeniti oralno. Alternativno se tablete apiksabana mogu zgnječiti i suspendirati u 60 mL vode ili G5W i odmah isporučiti kroz nazogastričnu sondu. Zdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, G5W, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

Ako propusti dozu, pacijent treba odmah uzeti apiksaban, a zatim nastaviti sa uzimanjem dva puta dnevno kao i prije.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Oštećenje bubrega	
Dijaliza	Nije preporučeno.
Zatajenje bubrega (CrCl < 15 mL/min)	Nije preporučeno.
Teško oštećenje bubrega (CrCl = 15-29 mL/min)	Koristite oprezno.
Blaga (CrCl = 51-80 mL/min) ili umjerena (CrCl = 30-50 mL/min) oštećenja bubrega	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Oštećenje jetre	
Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindikovano.
Teško oštećenje jetre	Nije preporučeno.
Blago ili umjereno oštećenje jetre (Child Pugh A ili B)	Koristite oprezno. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Prije početka primjene apiksabana, potrebno je izvršiti ispitivanje funkcije jetre. Pacijenti s povišenim jetrenim enzimima (ALT/AST > 2x ULN) ili ukupnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN bili su isključeni iz kliničkih studija. Stoga, apiksaban treba oprezno koristiti u ovoj populaciji.

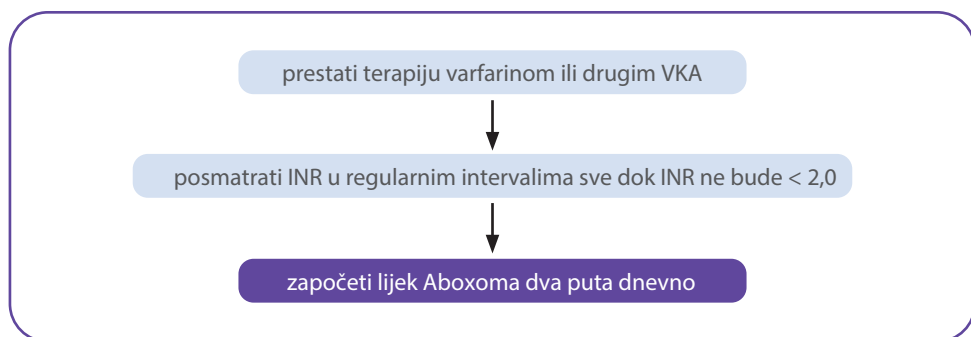
ULN = gornja granica normale

Prelazak na i sa apiksabana

Prebacivanje liječenja s parenteralnih antikoagulanasa na apiksaban (i obrnuto) može se izvršiti pri sljedećoj planiranoj dozi. Ovi lijekovi se ne smiju davati istovremeno.

Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (VKA) na apiksaban

Prilikom prelaska pacijenata sa terapije antagonistima vitamina K (VKA) na lijek Aboxoma, prekinuti terapiju varfarinom ili drugim VKA i započeti lijek Aboxoma kada je međunarodni normalizovani omjer (INR) $< 2,0$ (Slika 4).



Slika 4

Prelazak sa apiksabana na terapiju VKA

Prilikom prelaska pacijenata sa lijeka Aboxoma; na terapiju VKA, nastavite sa primjenom lijeka Aboxoma; najmanje 2 dana nakon početka terapije VKA. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Aboxoma s terapijom VKA, pribavite INR prije sljedeće planirane doze lijeka Aboxoma. Nastavite sa istovremenom primjenom lijeka Aboxoma i terapije VKA dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Populacije potencijalno izložene većem riziku od krvarenja

Nekoliko podgrupa pacijenata ima povećan rizik od krvarenja i treba ih **pažljivo pratiti** zbog znakova i simptoma komplikacija krvarenja. Apiksaban treba koristiti **sa oprezom** kod stanja sa povećanim rizikom od hemoragije. Upotrebu apiksabana treba **prekinuti** ako dođe do teškog krvarenja.

Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje	
Ovo uključuje: • Aktivno klinički značajno krvarenje • Bolest jetre povezanu sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja • Trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju • Prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja • Nedavnu ozljedu mozga ili kičme • Nedavne operacije mozga, kičme ili oftalmološke operacije • Nedavno intrakranijalno krvarenje • Poznate ili sumnjive varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti	Kontraindikovano.

Interakcije sa drugim medicinskim proizvodima koji utiču na hemostazu	
Antikoagulansi • Nefrakcionisani heparin (UFH), heparini niske molekularne težine (npr. enoksaparin, dalteparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks) • Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)	je kontraindikovano , osim u posebnim okolnostima promjene antikoagulantne terapije, kada se nefrakcionisani heparin (UFH) daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera, ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom kateterske ablacije za atrijalnu fibrilaciju.

Inhibitori agregacije trombocita	Istovremena upotreba lijeka Aboxoma sa antitrombocitnim sredstvom povećava rizik od krvarenja. Lijek Aboxoma treba koristiti sa oprezom kada se upotrebljava zajedno sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina norepinefrina (SNRI), nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), acetilsalicilnom kiselinom (ASA) i/ili P2Y12 inhibitorima (npr. klopido­gre­l) Postoji ograničeno iskustvo sa istovremenom upotrebom sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su antagonisti receptora GPIIb/IIIa, dipiridamol, dekstran ili sulfinpirazon) ili trombolitičkim sredstvima. S obzirom da takva sredstva povećavaju rizik od krvarenja, ne preporučuje se istovremena upotreba ovih medicinskih proizvoda sa lijekom Aboxoma.
---	--

Faktori koji mogu povećati izloženost apiksabanu/povećati nivoe apiksabana u plazmi	
Oštećenje funkcije bubrega	<i>Vidjeti odjeljke o pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega pod preporukama za doziranje za svaku posebnu indikaciju.</i> • Ne preporučuje se upotreba kod pacijenata sa $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ ili kod pacijenata koji su na dijalizi. • Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) • Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} = 15\text{--}29 \text{ mL/min}$) trebaju primati nižu dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno. • Pacijenti sa serumskim kreatininom $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ ($133 \text{ }\mu\text{mol/L}$) povezanim sa starošću ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom $\leq 60 \text{ kg}$ trebaju primati nižu dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno.
Starije osobe	• Nije potrebno prilagođavanje doze. Pacijenti sa NVAF Nije potrebno prilagođavanje doze osim u kombinaciji sa drugim faktorima.

Mala tjelesna težina (≤ 60 kg)	- Nije potrebno prilagođavanje doze. Pacijenti sa NVAF - Nije potrebno prilagođavanje doze osim u kombinaciji sa drugim faktorima.
Istovremena upotreba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp	Apiksaban se ne preporučuje kod pacijenata koji primaju istovremenu sistemsku terapiju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir).
Istovremena upotreba sa sredstvima koja se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp	Nije potrebno prilagođavanje doze za lijek Aboxoma kada se daje zajedno sa, npr. amiodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, kinidinom i verapamilom.

Faktori koji mogu smanjiti izloženost lijeku Aboxoma/smanjiti nivoe apiksabana u plazmi	
Istovremena upotreba sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp	- Istovremena upotreba apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantaron) može dovesti do smanjenja izloženosti apiksabanu za oko 50% i treba ga koristiti sa oprezom. Liječenje sa DVT ili PE - Apiksaban se ne preporučuje.

Hirurške i invazivne procedure

Upotrebu apiksabana treba prekinuti prije elektivnih hirurških ili invazivnih procedura (isključujući kardioverziju ili katetersku ablaciju) gdje postoji rizik od krvarenja (vidjeti donju tabelu). 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 bi trebalo procijeniti u odnosu na hitnost intervencije.

U slučaju da je pacijentu koji se liječi apiksabanom potrebna elektivna procedura, kao što je hirurška ili invazivna procedura povezana sa povećanim rizikom od krvarenja, apiksaban treba prekinuti dovoljno vremena prije zahvata kako bi se smanjio rizik od krvarenja vezanog za antikoagulanse. Poluvrijeme eliminacije apiksabana je otprilike 12 sati. S obzirom da je apiksaban reverzibilni inhibitor faktora Xa, njegova antikoagulantna aktivnost treba da se smanji unutar 24 do 48 sati od posljednje primijenjene doze.

Prekid uzimanja lijeka Aboxoma prije elektivne hirurške/invazivne procedure	
Nizak rizik od krvarenja (uključuje intervencije za koje će krvarenje, ako se pojavi, biti minimalno, nekritično na svojoj lokaciji i/ili lako kontrolisano jednostavnom mehaničkom hemostazom)	Najmanje 24 sata prije elektivne hirurške ili invazivne procedure
Umjereni ili visoki rizik od krvarenja (uključuje intervencije za koje se ne može isključiti vjerovatnost klinički značajnog krvarenja, ili za koje bi rizik od krvarenja bio neprihvatljiv)	Najmanje 48 sati prije elektivne hirurške ili invazivne procedure

Privremeni prekid

Prestanak uzimanja antikoagulansa, uključujući lijek Aboxoma, zbog aktivnog krvarenja ili elektivnih hirurških ili invazivnih procedura dovodi pacijente u povećan rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuste u terapiji i ako se antikoagulacija sa apiksabanom iz bilo kojeg razloga mora privremeno prekinuti, terapiju treba ponovo započeti što je prije moguće pod uslovom da klinička situacija to dozvoljava i da je uspostavljena adekvatna hemostaza.

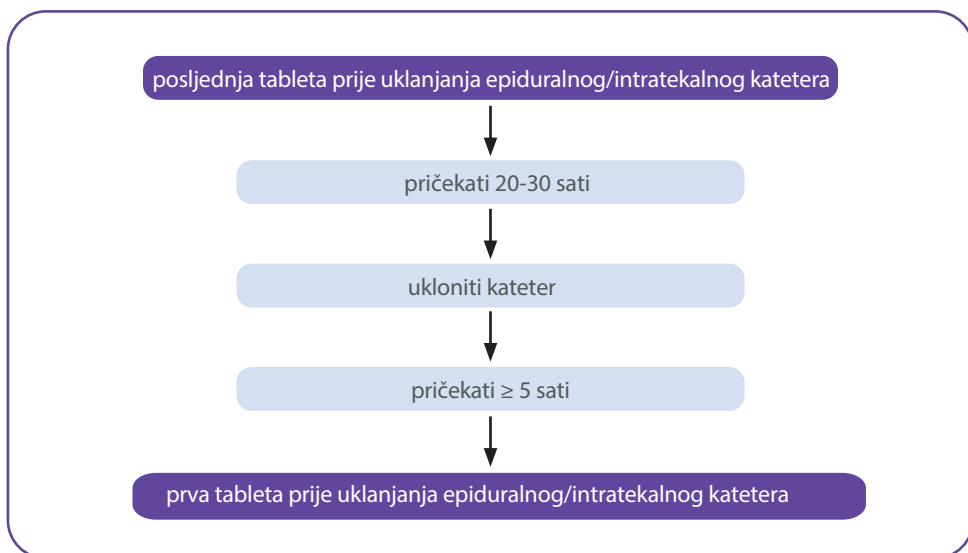
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se koristi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti liječeni antitrombotičnim sredstvima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija su u opasnosti od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, što za rezultat može imati dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativni stalni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti najmanje **5 sati** prije prve doze lijeka Aboxoma.

Smjernice za upotrebu apiksabana kod pacijenata sa stalnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima

Nema kliničkog iskustva sa upotrebom apiksabana sa stalnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. U slučaju da postoji takva potreba, te na osnovu opštih farmakokinetičkih karakteristika apiksabana, treba da prođe vremenski interval od **20 do 30 sati** (tj. 2x poluvrijeme eliminacije) između posljednje doze apiksabana i povlačenja katetera, a najmanje jednu dozu treba izostaviti prije povlačenja katetera. Sljedeća doza apiksabana može se dati **najmanje 5 sati** nakon uklanjanja katetera. Kao i sa svim antikoagulantnim lijekovima, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i zato se preporučuje izuzetan oprez prilikom upotrebe apiksabana u prisustvu neuroaksijalne blokade (Slika 5).

Pacijente treba često pratiti zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se uoči neurološki kompromis, neophodna je hitna dijagnoza i liječenje.



Slika 5

Liječenje predoziranja i krvarenja

Predožiranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, liječenje se mora prekinuti, a uzrok krvarenja se mora istražiti. Treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze, transfuzija svježe zamrznute plazme ili upotreba sredstava za reverziju efekta inhibitora faktora Xa.

U kontrolisanim kliničkim studijama, apiksaban koji je kod zdravih ispitanika primijenjen oralno 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 apiksabana, 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 C_{max} apiksabana. Prosječno poluvrijeme eliminacije se smanjilo sa 13,4 sati (kada je apiksaban primijenjen sam) na 5,3 sata kod upotrebe aktivnog uglja 2 sata poslije apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog uglja 6 sati poslije apiksabana. Prema tome, primjena aktivnog uglja može biti od koristi u liječenju predožiranja apiksabanom ili prilikom njegovog nenamjernog unosa.

U situacijama kada je potrebna reverzija antikoagulantnog efekta zbog životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, dostupno je sredstvo za reverziju inhibitora faktora Xa. Takođe, trebalo bi razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Poništenje farmakodinamskog dejstva apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je očigledno na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka upotrebe 30-minutne infuzije 4-faktorskog protrombinskog kompleksa kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva sa upotrebom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Još uvijek nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu upotrebu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju velikih krvarenja trebalo bi uzeti u obzir 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 apiksabana od 5 mg.

Na osnovu toga, nije vjerovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

Upotreba testova koagulacije

Rutinsko kliničko praćenje nije potrebno za liječenje apiksabanom. Međutim, 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. predoziranje i hitne operacije.

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

Promjene uočene u ovim testovima zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podliježu visokom stepenu varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih efekata apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u humanoj plazmi.

Anti-faktor Xa testovi

Apiksaban takođe pokazuje anti-faktor Xa aktivnost što je vidljivo 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. Aktivnost anti-faktora Xa pokazuje blisku direktnu linearnu povezanost sa koncentracijom 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 doze apiksabana.

U Tabeli 1 je prikazana predviđena izloženost u stanju ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za prevenciju VTE nakon hirurške zamjene kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,6 puta. Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVA) koji su primali apiksaban 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 su primali apiksaban za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE) i za prevenciju rekurencije DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 2,2 puta.

Tabela 1

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost				
	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)
	Srednja [5., 95. percentila]			
Prevenција VTE: elektivna hirurška zamjena 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]
Prevenција 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]
Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija rekurencije 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 najmanje 2 od 3 kriterijuma za smanjenje doze kao što je prikazano na slici 2

Prijavljivanje neželjenih dejstava

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Sumnju na neželjene reakcije na lijek Aboxoma možete da prijavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) na jedan od sledećih načina:

- Pomoću Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me u dijelu Farmakovigilanca/Kako prijaviti neželjeno dejstvo lijeka i slanjem;
- Poštom (ili lično) na adresu: Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
- Telefonom na brojeve: +382 (20) 310 280, +382 (20) 310 281, +382 (20) 310 580
- Faksom na: +382 (20) 310 581
- Elektronskom poštom na adresu: nezeljenadejstva@cinmed.me

Ukoliko ste izabrani ljekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili ljekar u opštoj bolnici sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Aboxoma možete prijaviti Institutu direktno, pomoću informacionog sistema koji koristite u svakodnevnom radu.

Sumnja na neželjeno dejstvo lijeka može se prijaviti CInMED-u i preko forme za online prijavu kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda koji je dostupan na na internet stranici www.cinmed.me u dijelu Farmakovigilanca/Kako prijaviti neželjeno dejstvo lijeka.

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:



Sumnju na neželjene reakcije na lijek Aboxoma, kao i sumnju na potencijalni defekt kvaliteta lijeka, možete da prijavite i nosiocu dozvole za lijek Aboxoma:

D.S.D. „KRKA d.d., Novo mesto“ Slovenija- predstavništvo Podgorica,
Svetlane Kane Radević br. 3, 81000 Podgorica, Crna Gora

Telefon: +382 20 671 309, + 382 69 352 068, + 382 67 129 606

e-mail: olga.babic@krka.biz; katarina.poleksic@krka.biz

Za dodatne informacije i dodatne detalje o lijeku Aboxoma molimo pogledajte Sažetak karakteristika lijeka koji je priložen uz ovaj vodič. Za dodatni materijal o lijeku Aboxoma (Sažetak karakteristika lijeka, Uputstvo za lijek, Vodič za ljekare, Kartica sa upozorenjima za pacijenta), molimo Vas da kontaktirate kompaniju:

D.S.D. „KRKA d.d., Novo mesto“ Slovenija - predstavništvo Podgorica,
Svetlane Kane Radević br. 3, 81000 Podgorica, Crna Gora
Telefon: +382 20 671 309



