

Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji
Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych



Przewodnik dla lekarza

Ten Przewodnik dla lekarza nie zastępuje
Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Poltixa.
Należy zapoznać się z ChPL, aby uzyskać pełną informację o produkcie.



Niniejszy materiał edukacyjny został opracowany w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem apiksabanu oraz dostarczenia wytycznych dla personelu medycznego, jak kontrolować to ryzyko.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta	3
Wskazanie do stosowania: zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka^{1,2}	4
Zalecenia dotyczące dawkowania.....	4
Zmniejszenie dawki.....	4
Pominięcie dawki.....	5
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.....	5
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.....	5
Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej.....	6
Pacjenci poddawani kardiowersji.....	6
Wskazanie do stosowania: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych^{1,2}	7
Zalecenia dotyczące dawkowania.....	7
Pominięcie dawki.....	7
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.....	8
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.....	8
Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej.....	8
Pacjenci z czynną chorobą nowotworową.....	8
Wskazanie do stosowania: zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddanych planowym operacjom wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego¹	9
Zalecenia dotyczące dawkowania.....	9
Pominięcie dawki.....	9
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.....	9
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.....	9
Zmiana leku na apiksaban i apiksabanu na inny lek^{1,2}	10
Populacje pacjentów narażone na podwyższone ryzyko krwawienia^{1,2}	11
Zabieg chirurgiczny i zabiegi inwazyjne^{1,2,3}	13
Tymczasowe przerwanie stosowania leku^{1,2}	13
Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe¹	13
Wskazówki w zakresie stosowania apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym	13
Postępowanie w przypadku przedawkowania i krwotoku^{1,2}	14
Stosowanie badań krzepnięcia^{1,2}	15
Czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)	15

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta

Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta należy przekazać każdemu pacjentowi, któremu przepisano apiksaban w dawce 2,5 mg lub 5 mg oraz należy wyjaśnić pacjentom znaczenie i konsekwencje leczenia przeciwzakrzepowego. Kartę ostrzegawczą pacjenta dołączono do opakowań leku w dawce 2,5 mg i 5 mg wraz z ulotką dla pacjenta. Lekarz powinien w szczególności porozmawiać z pacjentem o znaczeniu przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, podmiotowych i przedmiotowych objawach krwawienia oraz o tym, kiedy należy zwrócić się po pomoc do fachowego personelu medycznego.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera informacje dla fachowego personelu medycznego o leczeniu przeciwzakrzepowym oraz ważne dane kontaktowe do wykorzystania w nagłych wypadkach.

Pacjentom należy doradzić, aby zawsze nosili Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta przy sobie i okazywali ją każdemu pracownikowi ochrony zdrowia, w tym farmaceutom. Należy przypomnieć pacjentom, że muszą poinformować pracowników ochrony zdrowia o przyjmowaniu apiksabanu, jeśli konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego.



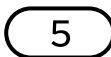
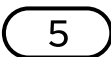
Wskazanie do stosowania: zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka^{1, 2}

Do czynników ryzyka udaru mózgu związanych z NVAF należą: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i objawowa niewydolność serca (klasa wg New York Heart Association (NYHA) \geq II).

Zalecenia dotyczące dawkowania

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg dwa razy na dobę, popijana wodą, przyjmowana z pokarmem lub bez. Leczenie należy kontynuować długoterminowo (rycina 1).

Rycina 1

RANO	WIECZOREM
	
 5 mg	 5 mg

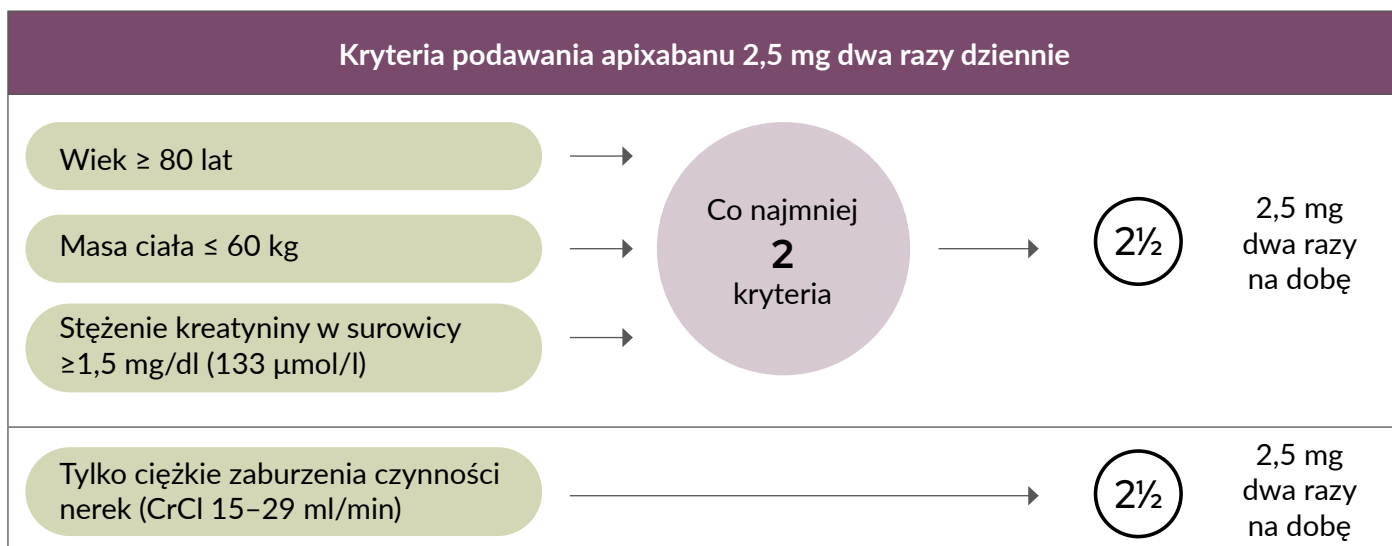
W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki w całości, tabletki apiksabanu można rozkruszyć i sporządzić z nich zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i niezwłocznie podać doustnie. Ewentualnie tabletki apiksabanu można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i niezwłocznie podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Rozkruszone tabletki apiksabanu zachowują stabilność w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym maksymalnie przez 4 godziny.

Zmniejszenie dawki

W przypadku pacjentów spełniających przynajmniej dwa z następujących kryteriów: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) zalecana dawka apiksabanu to 2,5 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (rycina 2).

Pacjenci spełniający wyłącznie kryterium ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] 15-29 ml/min) także powinni otrzymywać apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (rycina 2).

Rycina 2



Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć apiksaban, a następnie kontynuować przyjmowanie leku tak jak wcześniej, dwa razy na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	
Dializa	Niezalecane
Niewydolność nerek (CrCl < 15 ml/min)	Niezalecane
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCl 15-29 ml/min)	Zmniejszenie dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę
Łagodne (CrCl 51-80 ml/min) lub umiarkowane (CrCl 30-50 ml/min) zaburzenia czynności nerek	5 mg dwa razy na dobę. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, chyba że pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę w związku z wiekiem, masą ciała i/lub stężeniem kreatyniny w surowicy (<i>patrz punkt poświęcony dawkowaniu</i>)

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	
Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia	Przeciwwskazane
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Niezalecane
Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh)	Zachować ostrożność podczas stosowania. Nie ma konieczności dostosowania dawki

Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby. Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych transaminazy alaninowej (AlAT)/ transaminazy asparaginianowej (AspAT) > 2 x górna granica normy (GGN) lub bilirubiną całkowitą $\geq 1,5$ x GGN zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność, stosując apiksaban w tej grupie pacjentów.

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej

Można kontynuować podawanie apiksabanu pacjentom poddawany ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Można rozpocząć lub kontynuować leczenie apiksabanem u pacjentów z NVAF, którzy mogą wymagać wykonania kardiowersji.

U pacjentów, którym wcześniej nie podawano leków przeciwzakrzepowych, należy rozważyć wykluczenie obecności skrzepliny w lewym przedsionku z zastosowaniem jednej z metod obrazowania diagnostycznego (np. echokardiografii przezprzetykowej [TEE, ang. transesophageal echocardiography] lub tomografii komputerowej [TK]) przed wykonaniem kardiowersji, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania. W przypadku pacjentów, u których wcześniej wykryto skrzeplinę wewnątrzsercową, przed wykonaniem kardiowersji należy stosować się do obowiązujących wytycznych postępowania.

Status pacjenta	Pacjent kwalifikuje się do zmniejszenia dawki?	Schemat dawkowania
Rozpoczęcie leczenia apiksabanem	Nie	5 mg dwa razy na dobę przez przynajmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) przed wykonaniem kardiowersji
	Tak	2,5 mg dwa razy na dobę przez przynajmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) przed wykonaniem kardiowersji
Brak czasu na podanie 5 dawek apiksabanu przed wykonaniem kardiowersji	Nie	Dawka nasycająca 10 mg przynajmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji, a następnie 5 mg dwa razy na dobę
	Tak	Dawka nasycająca 5 mg przynajmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji, a następnie 2,5 mg dwa razy na dobę

W przypadku wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji należy uzyskać potwierdzenie przed wykonaniem kardiowersji, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Decyzję o rozpoczęciu i czasie trwania leczenia pacjentów poddawanych kardiowersji należy podejmować, uwzględniając zalecenia zawarte w obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego.

Wskazanie do stosowania: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych^{1,2}

Zalecenia dotyczące dawkowania



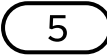
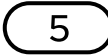
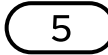
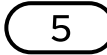
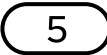
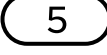


Dawka apiksabanu zalecana w leczeniu ostrej ZŻG i leczeniu ZP to 10 mg, przyjmowane doustnie dwa razy na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie 5 mg, przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, popijane wodą, z pokarmem lub bez.

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi medycznymi krótki czas trwania leczenia (przynajmniej 3 miesiące) powinien opierać się na przejściowych/odwracalnych czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Dawka apiksabanu zalecana w zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP to 2,5 mg, przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, popijane wodą, z pokarmem lub bez.

Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP, podawanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę należy rozpocząć po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innym lekiem przeciwzakrzepowym, jak wskazano na rycinie 3.

Rycina 3

SCHEMAT DAWKOWANIA	 RANO	 WIECZOREM	DAWKA DOBOWA
Leczenie ostrej ZŻG lub ZP (przynajmniej 3 miesiące)			
Dni 1- 7: 10 mg dwa razy na dobę	  5 mg 5 mg	  5 mg 5 mg	20 mg
Dzień 8. i kolejne: 5 mg dwa razy na dobę	 5 mg	 5 mg	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia przeciwzakrzepowego			
2,5 mg dwa razy na dobę	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Czas trwania całości leczenia powinien być ustalony indywidualnie, po dokonaniu starannej oceny korzyści z leczenia względem ryzyka krwawienia.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki apiksabanu i sporządzić z nich zawiesinę w wodzie lub 5% G5W, lub soku jabłkowym lub wymieszać z musem jabłkowym i niezwłocznie podać doustnie. Ewentualnie tabletki apiksabanu można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i niezwłocznie podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Rozkruszone tabletki apiksabanu zachowują stabilność w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym maksymalnie przez 4 godziny.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć apiksaban, a następnie kontynuować przyjmowanie leku tak jak wcześniej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	
Dializa	Niezalecane
Niewydolność nerek (CrCl < 15 ml/min)	Niezalecane
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCl 15-29 ml/min)	Zachować ostrożność podczas stosowania
Łagodne (CrCl 51-80 ml/min) lub umiarkowane (CrCl 30-50 ml/min) zaburzenia czynności nerek	Bez modyfikacji dawki

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	
Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia	Przeciwwskazane
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Niezalecane
Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh)	Zachować ostrożność podczas stosowania. Nie ma konieczności dostosowania dawki

Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby. Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych AlAT/AspAT > 2 x GGN lub bilirubiną całkowitą $\geq 1,5$ x GGN zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność, stosując apiksaban w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Nie zaleca się stosowania apiksabanu jako leczenia alternatywnego do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z ZP, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub którzy mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii płucnej.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i krwawienia. Jeżeli apiksaban jest brany pod uwagę w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów onkologicznych, należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści w stosunku do ryzyka.

Wskazanie do stosowania: zapobieganie epizodom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddanych planowym operacjom wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego¹

Zalecenia dotyczące dawkowania

Zalecana dawka apiksabanu to 2,5 mg, przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, popijane wodą, z pokarmem lub bez. Dawkę początkową należy przyjąć 12 do 24 godzin po zabiegu.

Decydując o czasie podania leku w tym oknie czasowym, lekarz może wziąć pod uwagę potencjalne korzyści z wcześniejszej antykoagulacji w ramach profilaktyki ŻChZZ, jak również ryzyko krwawienia pooperacyjnego. U pacjentów **po operacji wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego** zalecany czas trwania leczenia wynosi **32 do 38 dni**.

U pacjentów **po operacji wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego** zalecany czas trwania leczenia wynosi **10 do 14 dni**.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki apiksabanu i sporządzić z nich zawiesinę w wodzie lub 5% G5W, lub soku jabłkowym lub wymieszać z musem jabłkowym i niezwłocznie podać doustnie. Ewentualnie tabletki apiksabanu można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i niezwłocznie podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Rozkruszone tabletki apiksabanu zachowują stabilność w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym maksymalnie przez 4 godziny.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć apiksaban, a następnie kontynuować przyjmowanie leku tak jak wcześniej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	
Dializa	Niezalecane
Niewydolność nerek (CrCl < 15 ml/min)	Niezalecane
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCl 15-29 ml/min)	Zachować ostrożność podczas stosowania
Łagodne (CrCl 51-80 ml/min) lub umiarkowane (CrCl 30-50 ml/min) zaburzenia czynności nerek	Nie ma konieczności dostosowania dawki

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	
Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia	Przeciwwskazane
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Niezalecane
Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh)	Zachować ostrożność podczas stosowania Nie ma konieczności dostosowania dawki

Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby. Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych ALT/AST > 2 x GGN lub bilirubiną całkowitą ≥ 1,5 x GGN zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność, stosując apiksaban w tej grupie pacjentów.

Zmiana leku na apiksaban i apiksabanu na inny lek^{1,2}

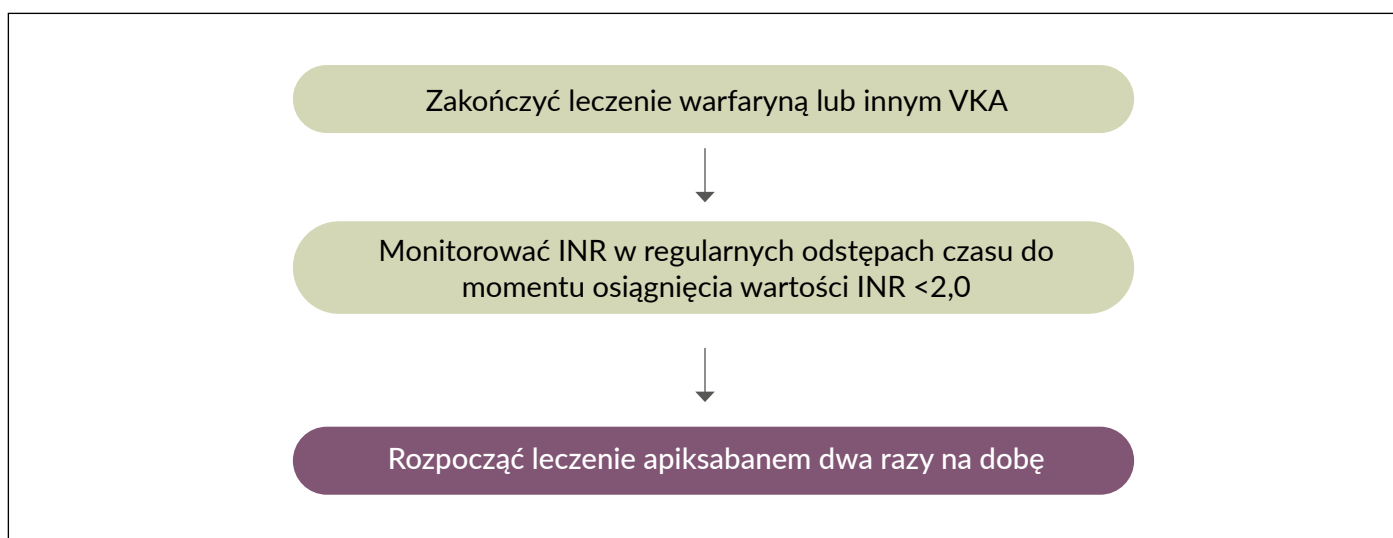
Zmiany leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na apiksaban (i odwrotnie) można dokonać przy kolejnym zaplanowanym podaniu dawki leku.

Tych produktów leczniczych nie należy podawać jednocześnie.

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (VKA, ang. vitamin K antagonist) na apiksaban

Zmieniając terapię VKA na apiksaban, należy odstawić warfarynę lub inny VKA i rozpocząć leczenie apiksabanem, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie $<2,0$ (rycina 4).

Rycina 4



Zmiana leczenia z apiksabanu na VKA

Zmieniając apiksaban na leczenie z wykorzystaniem VKA, należy kontynuować podawanie apiksabanu przez przynajmniej 2 dni po rozpoczęciu terapii VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania apiksabanu i VKA należy oznaczyć INR przed przyjęciem kolejnej zaplanowanej dawki apiksabanu. Kontynuować jednoczesne podawanie apiksabanu i VKA do osiągnięcia wartości $\text{INR} \geq 2,0$.

Populacje pacjentów narażone na podwyższone ryzyko krwawienia^{1,2}

Podwyższone ryzyko krwawienia występuje w kilku podgrupach pacjentów, których należy uważnie monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów powikłań krwawienia. Należy zachować ostrożność, stosując apiksaban u pacjentów z chorobami zwiększającymi ryzyko krwawienia. Podawanie apiksabanu należy zakończyć, jeśli dojdzie do poważnego krwotoku.

Zmiana chorobowa lub stan uznany za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w przypadku którego zastosowanie leku jest przeciwwskazane

Dotyczy:

- Czynne, klinicznie istotne krwawienie
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia
- Występujące aktualnie lub niedawno owrzodzenie przewodu pokarmowego
- Obecność nowotworów złośliwych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia
- Niedawno przebyty uraz mózgu lub kręgosłupa
- Niedawno przebyty zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego lub zabieg okulistyczny
- Niedawny krwotok śródczaszkowy
- Potwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Leki przeciwzakrzepowe

- heparyna drobnocząsteczkowa (np. Heparyna niefrakcjonowana (UFH), enoksaparyna, dalteparyna), pochodne heparyny (np. fondaparynuks)
- doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, dabigatran)

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie apiksabanem i jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, poza szczególnymi okolicznościami zmiany leku przeciwzakrzepowego lub gdy UFH podawana jest w dawkach niezbędnych do zachowania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub gdy UFH podaje się podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków

Inhibitory agregacji płytek krwi, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)/ inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Jednoczesne podawanie apiksabanu z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność, stosując apiksaban z SSRI/SNRI lub NLPZ, w tym z kwasem acetylosalicylowym (ASA) i (lub) inhibitorami P2Y12 (np. kłopidogrel).

Doświadczenie z jednoczesnym podawaniem z następującymi lekami jest ograniczone: inne inhibitory agregacji płytek krwi (takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, dipirydamol, dekstran lub sulfinpirazon) lub leki trombolityczne. Ponieważ te leki zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych produktów z apiksabanem

Czynniki, które mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban / zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu

<p>Zaburzenia czynności nerek</p>	<p><i>Patrz punkty poświęcone pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w zaleceniach dotyczących dawkowania dla każdego wskazania osobno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania u pacjentów z CrCl < 15 ml/min lub pacjentów dializowanych • Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek <p>Pacjenci z NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15-29 ml/min) powinni otrzymywać niższą dawkę apiksabanu: 2,5 mg dwa razy na dobę • Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) związanym z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg powinni otrzymywać niższą dawkę apiksabanu: 2,5 mg dwa razy na dobę
<p>Podeszły wiek</p>	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki</p> <p>Pacjenci z NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma konieczności dostosowania dawki, z wyjątkiem sytuacji współwystępowania innych czynników
<p>Niska masa ciała ≤ 60 kg</p>	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki</p> <p>Pacjenci z NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma konieczności dostosowania dawki, z wyjątkiem sytuacji współwystępowania innych czynników
<p>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami zarówno cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), jak i glikoproteiny P (P-gp)</p>	<p>Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów jednocześnie leczonych ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp, takimi jak przeciwgrzybicze pochodne azolowe (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) i inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) (np. rytonawir)</p>
<p>Jednoczesne stosowanie z lekami, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp</p>	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki apiksabanu, gdy podaje się go jednocześnie na przykład z amiodaronem, chinidyną, dilitazemem, flukonazolem, klarytromycyną, naproksenem i werapamilem</p>

Czynniki, które mogą zmniejszać ekspozycję na apiksaban / zmniejszać stężenie apiksabanu w osoczu

<p>Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp</p>	<p>Jednoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do ~50% zmniejszenia ekspozycji na apiksaban i należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków</p> <p>Leczenie ZZG i ZP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania apiksabanu
---	---

Zabieg chirurgiczny i zabiegi inwazyjne^{1,2,3}

Należy odstawić apiksaban przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub zabiegami inwazyjnymi związanymi z ryzykiem krwawienia (patrz tabela poniżej).

Jeśli nie można odłożyć przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, należy zachować szczególną ostrożność, uwzględniając zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko związane z krwawieniem w odniesieniu do stopnia pilności interwencji.

W przypadku pacjentów leczonych apiksabanem, którzy wymagają przeprowadzenia planowanego zabiegu, takiego jak zabieg chirurgiczny lub zabieg inwazyjny obarczone podwyższonym ryzykiem krwawienia, leczenie apiksabanem należy przerwać z odpowiednim wyprzedzeniem przed zabiegiem, aby zmniejszyć ryzyko krwawienia związanego z leczeniem przeciwzakrzepowym. Okres półtrwania apiksabanu wynosi około 12 godzin. Biorąc pod uwagę, że apiksaban jest odwracalnym inhibitorem FXa, jego działanie przeciwzakrzepowe powinno zaniknąć w ciągu 24 do 48 godzin od podania ostatniej dawki.

Zakończenie leczenia przed planowanym zabiegiem chirurgicznym

Niskie ryzyko krwawienia (obejmuje interwencje, podczas których krwawienie, jeśli wystąpi, będzie minimalne, w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji i/lub będzie łatwe do opanowania dzięki prostej mechanicznej hemostazie)	Przynajmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub zabiegiem inwazyjnym
Umiarkowane lub wysokie ryzyko krwawienia (obejmuje interwencje, dla których nie można wykluczyć prawdopodobieństwa wystąpienia istotnego krwawienia lub w przypadku którego ryzyko krwawienia jest nieakceptowalne)	Przynajmniej 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub zabiegiem inwazyjnym

Tymczasowe przerwanie stosowania leku^{1,2}

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym apiksabanu, z powodu czynnego krwawienia, planowego zabiegu chirurgicznego lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej, o ile pozwala na to sytuacja kliniczna i o ile uzyskano wystarczającą hemostazę.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe¹

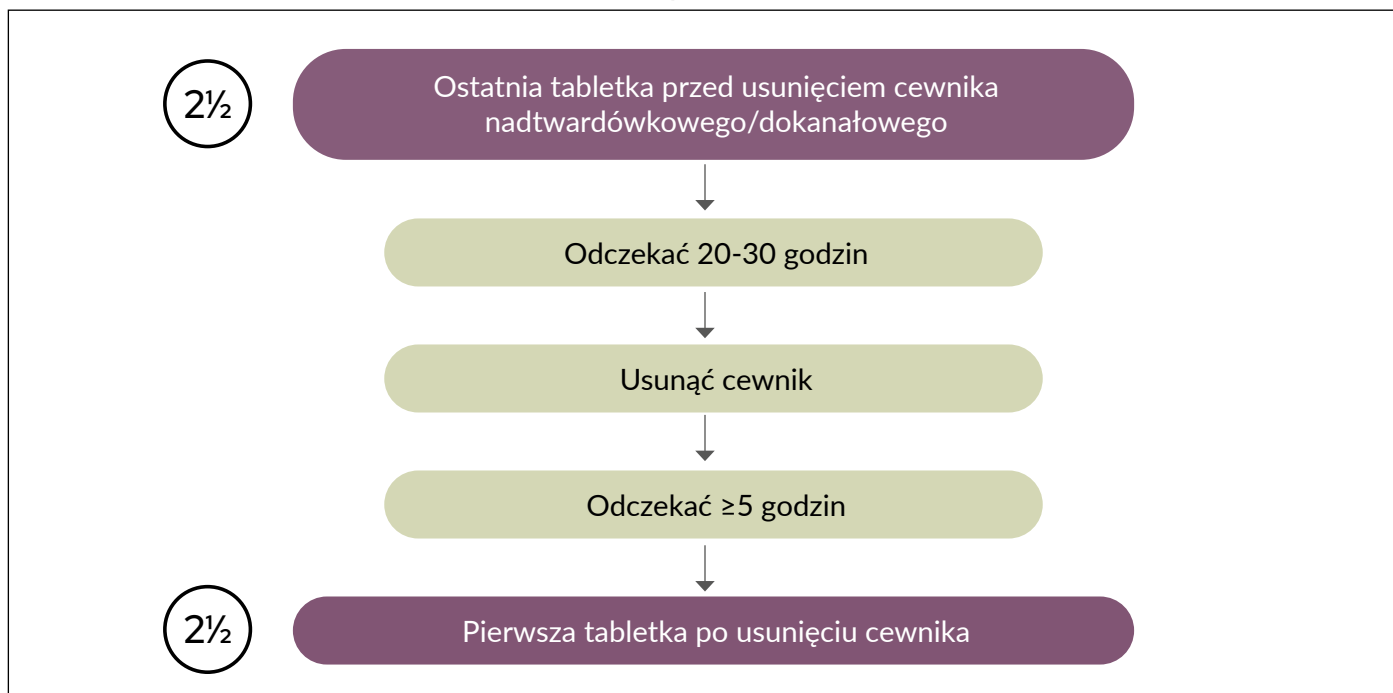
W przypadku zastosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwiaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjny stały cewnik nadtwardówkowy lub dokanałowy musi zostać usunięty **przynajmniej 5 godzin** przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu.

Wskazówki w zakresie stosowania apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym

Nie ma doświadczenia klinicznego ze stosowania apiksabanu u pacjentów z założonym stałym cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym.

W razie takiej potrzeby, zgodnie z ogólną charakterystyką farmakokinetyczną (PK) apiksabanu, należy zachować odstęp **20 do 30 godzin** (tj. 2 x okres półtrwania) pomiędzy ostatnią dawką apiksabanu a usunięciem cewnika i przed usunięciem cewnika należy pominąć przynajmniej jedną dawkę leku. Kolejną dawkę apiksabanu można podać **po przynajmniej 5 godzinach** od usunięcia cewnika. Tak jak w przypadku wszystkich nowych leków przeciwzakrzepowych, doświadczenie ze stosowaniem blokady centralnej jest ograniczone i zaleca się zachowanie nadzwyczajnej ostrożności w przypadku podawania apiksabanu podczas stosowania blokady centralnej (rycina 5).

Rycina 5



Należy często monitorować stan pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit i pęcherza moczowego). Po stwierdzeniu zaburzeń neurologicznych konieczne jest pilne ustalenie rozpoznania i leczenia.

Postępowanie w przypadku przedawkowania i krwotoku^{1, 2}

Przedawkowanie apiksabanu może skutkować podwyższonym ryzykiem krwawienia. W przypadku powikłań krwotocznych leczenie należy zakończyć i ustalić źródło krwawienia. Należy rozważyć wdrożenie właściwego leczenia, np. chirurgicznej hemostazy lub przetoczenia świeżo mrożonego osocza bądź podanie leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa.

W kontrolowanych badaniach klinicznych doustne podawanie osobom zdrowym apiksabanu w dawkach do 50 mg na dobę przez 3 do 7 dni [25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni] nie wywoływało żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U osób zdrowych podanie węgla aktywowanego 2 do 6 godzin po przyjęciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) odpowiednio o 50% i 27% oraz nie miało wpływu na C_{max}. Średni okres półtrwania zmniejszył się z 13,4 godziny, gdy podawano sam apiksaban, do odpowiednio 5,3 godziny i 4,9 godziny, gdy węgiel aktywowany podawano 2 do 6 godzin po apiksabanie. W związku z tym podanie węgla aktywowanego może być przydatne w postępowaniu po przedawkowaniu lub przypadkowym przyjęciu leku.

W sytuacjach, gdy potrzebne jest odwrócenie działania przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa. Można rozważyć podanie koncentratu czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC, ang. prothrombin complex concentrates) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Odwrócenie działania farmakodynamicznego, potwierdzone na podstawie zmian w teście generacji trombiny, było wyraźne w chwili zakończenia infuzji, a wartości początkowe osiągnęto w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki u zdrowych uczestników badania. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktów zawierających 4-czynnikowy PCC w celu odwrócenia krwawienia u osób, które otrzymały apiksaban. Obecnie nie ma doświadczenia ze stosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa oraz modyfikować jego dawkę w zależności od zmniejszenia krwawienia.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku wystąpienia poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację ze specjalistą w dziedzinie krzepnięcia krwi.

Hemodializa zmniejszała AUC o 14% u osób ze schyłkową niewydolnością nerek po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem leczenia przedawkowania apiksabanu.

Stosowanie badań krzepnięcia¹

Podczas leczenia apiksabanem rutynowe monitorowanie stanu klinicznego nie jest wymagane. Jednak kalibrowany ilościowy test anty-FXa może być przydatny w wyjątkowych sytuacjach, gdy informacja o ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. po przedawkowaniu i w przypadku nagłego zabiegu chirurgicznego.

Czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)

Zmiany wyników tych badań krzepnięcia po podaniu przewidywanych dawek terapeutycznych są małe i wykazują dużą zmienność. Badania te nie są zalecane do oceny farmakodynamicznego działania apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny, będący miarą wytwarzania trombiny w ludzkim osoczu.

Testy anty-FXa

Apiksaban wykazuje także działanie anty-FXa, co widać w zmniejszonej aktywności enzymatycznej FXa w wielu komercyjnie dostępnych zestawach testów anty-FXa, jednak wyniki różnią się pomiędzy zestawami. Dane z badań klinicznych są dostępne tylko dla testu chromogennej heparyny Rotachrom®. Działanie anty-FXa wykazuje ścisły, bezpośredni, liniowy związek ze stężeniem apiksabanu w osoczu, osiągając wartości maksymalne w czasie maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu. Związek między stężeniem apiksabanu w osoczu i działaniem anty-FXa jest w przybliżeniu liniowy w szerokim zakresie dawek apiksabanu.

W tabeli 1. przedstawiono przewidywaną ekspozycję w stanie stacjonarnym i działanie anty-FXa dla każdego wskazania. U pacjentów przyjmujących apiksaban w celu zapobiegania ŻChZZ po operacji wszczęcia endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego wyniki wskazują na mniej niż 1,6-krotną różnicę w stężeniach od maksymalnego do minimalnego. U pacjentów z NVAF przyjmujących apiksaban w ramach profilaktyki udaru mózgu i zatorowości systemowej wyniki wskazują na mniej niż 1,7-krotną różnicę w stężeniach od maksymalnego do minimalnego. U pacjentów przyjmujących apiksaban w celu leczenia ZŻG i ZP lub zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP wyniki wskazują na mniej niż 2,2-krotną różnicę w stężeniach od maksymalnego do minimalnego.

Tabela 1

Przewidywana ekspozycja na apiksaban w stanie stacjonarnym i działanie anty-FXa				
	Apiksaban C _{max} (ng/mL)	Apiksaban C _{min} (ng/mL)	Działanie anty-FXa maks. (IU/mL)	Działanie anty-FXa min. (IU/mL)
Dawkowanie	Mediana [percentyl 5, 95]			
Zapobieganie ŻChZZ: planowe wszczęcie endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego				
2,5 mg dwa razy na dobę	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej: NVAF				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Leczenie ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Dawka dostosowana na podstawie przynajmniej 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki, jak pokazano na rycinie 2.

Zgłaszanie działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego jest ważne. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego. Należy zgłaszać działania niepożądane.

Formularze zgłoszeniowe i informacje można znaleźć na stronie:
<https://polpharma.pl/produkty-polpharmy/formularz-zdarzen-niepozadanych/>



Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański, Poland

tel.: +48 22 364 61 01

<https://www.bezpiecznaterapiapolpharma.pl/>

Piśmiennictwo

- 1) Charakterystyka Produktu Leczniczego Poltixa, 2,5 mg, tabletki powlekane.
- 2) Charakterystyka Produktu Leczniczego Poltixa, 5 mg, tabletki powlekane.
- 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 hemostasis and the French Study Group on thrombosis and hemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.