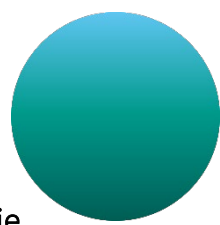


**Vodič za propisivača  
o primjeni  
apiksabana**

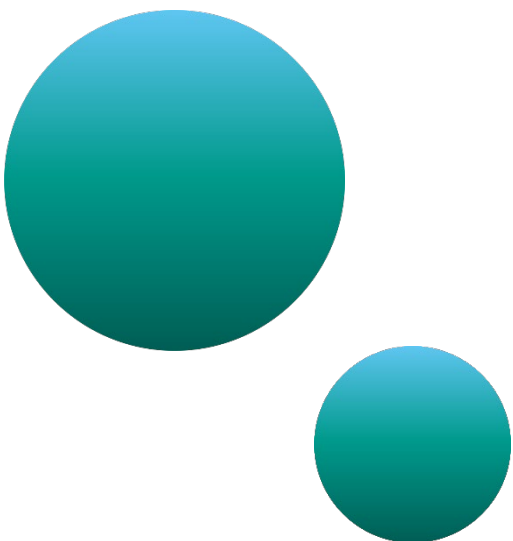


Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže apiksaban u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže apiksaban. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.



## SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

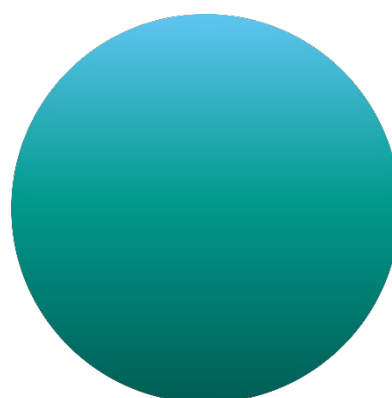
- Detalji o populacijama bolesnika koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja
- Preporučene doze i smjernice za doziranje za različite indikacije
- Preporuke za prilagodbu doze u rizičnim populacijama, uključujući bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre
- Smjernice za prebacivanje na liječenje ili s liječenja apiksabanom
- Smjernice u slučaju kirurških zahvata ili invazivnih postupaka te privremenog prekida liječenja
- Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja
- Uporaba testova koagulacije i njihova interpretacija
- Informaciju o tome da svi bolesnici moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i da ih se mora posavjetovati o:
  - Znakovima i simptomima krvarenja te kada moraju potražiti pomoć zdravstvenog radnika
  - Važnosti pridržavanja plana liječenja
  - Nužnosti da sa sobom uvijek nose Karticu s upozorenjima za bolesnika
  - Potrebi da obavijeste liječnika da uzimaju apiksaban ako se moraju podvrgnuti bilo kakvom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku

Svrha ovog edukacijskog materijala je smanjiti rizik od krvarenja povezan s uzimanjem apiksabana i pružiti zdravstvenim radnicima smjernice za upravljanje tim rizikom.

## Sadržaj

<b>Kartica s upozorenjima za bolesnika</b> .....	6
<b>Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika</b> .....	7
Preporuke za doziranje .....	7
Smanjenje doze.....	7
Propuštena doza .....	8
Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije .....	8
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije.....	8
Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji.....	8
Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji.....	9
<b>Terapijska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih</b> .....	10
Preporuke za doziranje .....	10
Propuštena doza .....	11
Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije .....	11
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije.....	11
Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija.....	11
Bolesnici s aktivnim rakom .....	12
<b>Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena</b> .....	13
Preporuke za doziranje .....	13
Propuštena doza .....	13
Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije .....	14
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije.....	14
<b>Prelazak na liječenje ili s liječenja apiksabanom</b> .....	15
Prelazak s terapije antagonistom vitamina K na apiksaban .....	15
Prelazak s apiksabana na terapiju antagonistom vitamina K .....	15
<b>Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja</b> .....	16
<b>Kirurški zahvati i invazivni postupci</b> .....	19
Privremeni prekid liječenja .....	19
<b>Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija</b> .....	20
Vodič za primjenu apiksabana kod bolesnika s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterom .....	20

Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja .....	21
Uporaba koagulacijskih testova.....	22
Protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV).....	22
Testovi anti-FXa aktivnosti.....	22
Prijavlivanje nuspojava .....	24



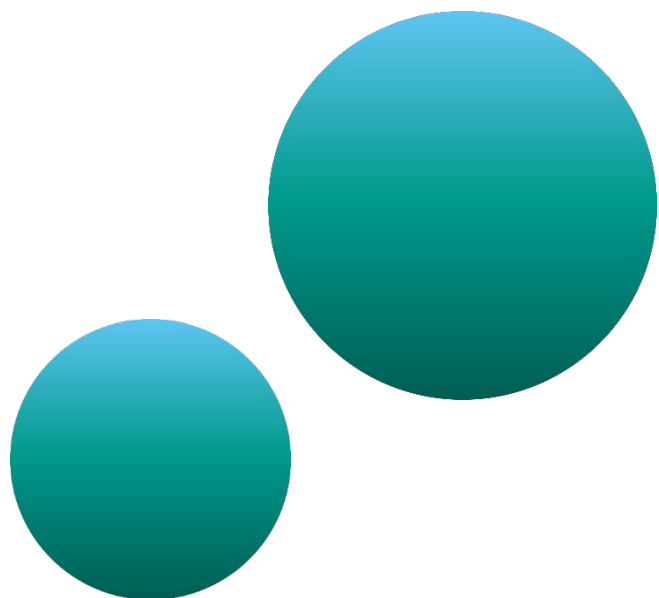
## Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svaki bolesnik kojemu je propisan lijek apiksaban mora dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i moraju mu se objasniti važnost i posljedice antikoagulacijske terapije. Kartica s upozorenjima za bolesnika uključena je unutar pakiranja lijeka zajedno s uputom o lijeku.

Ova Kartica s upozorenjima za bolesnika pruža informaciju o antikoagulacijskoj terapiji zdravstvenim radnicima i sadrži važne kontakt podatke za hitne slučajeve.

Posebice, propisivač treba porazgovarati s bolesnicima o važnosti pridržavanja plana liječenja, znakovima ili simptomima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika.

Bolesnicima treba savjetovati da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i pokažu je svakom zdravstvenom radniku. Također ih treba podsjetiti da obavijeste zdravstvene radnike da uzimaju apiksaban ako se moraju podvrgnuti kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.



## Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVA) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika

Čimbenici rizika za moždani udar i NVA uključuju pretrpljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku, dob  $\geq 75$  godina, hipertenziju, šećernu bolest, simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija  $\geq$  II).

### Preporuke za doziranje

Preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje. Liječenje mora biti dugotrajno.

Jutro	Večer
5 mg	5 mg

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete apiksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete apiksabana mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde.

Zdrobljene tablete apiksabana stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

### Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob  $\geq 80$  godina, tjelesnu težinu  $\leq 60$  kg ili vrijednost kreatinina u serumu  $\geq 1.5$  mg/dl ( $133 \mu\text{mol/l}$ ) (Tablica 2).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) također trebaju uzeti apiksaban 2,5 mg dvaput na dan.

Kriterij za apiksaban 2,5 mg dozu dvaput na dan		
Dob $\geq 80$ godina Tjelesna težina $\leq 60$ kg Vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1.5$ mg/dl ( $133 \mu\text{mol/l}$ )	→ Barem 2 značajke →	Apiksaban 2,5 mg dvaput na dan
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	→	

## Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti apiksaban i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

## Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije	
Dijaliza	Ne preporučuje se.
Zatajenje bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min)	Ne preporučuje se.
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	Smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan.
Blago oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min)	5 mg dvaput na dan. Nije potrebno prilagođavati dozu osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan ovisno o dobi, tjelesnoj težini i/ili vrijednosti kreatinina u serumu ( <i>pogledati preporuke za doziranje</i> ).
Umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min)	

## Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije	
Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindiciran.
Teško oštećenje jetre	Ne preporučuje se.
Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)	Primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times \text{GGN}$  nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji apiksaban treba primjenjivati uz oprez.

## Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji

Primjena apiksabana može se nastaviti u bolesnika dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrijske.



## Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Primjena apiksabana može se započeti ili nastaviti u bolesnika s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama. U bolesnika s prethodno utvrđenim intrakardijalnim trombom, prije kardioverzije potrebno se pridržavati važećih medicinskih smjernica.

Status bolesnika	Bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze?	Režim doziranja
Započinjanje liječenja apiksabanom	Ne	5 mg dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije postupka kardioverzije.
	Da	2,5 mg dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije postupka kardioverzije.
Kardioverziju je nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza apiksabana	Ne	Udarna doza od 10 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 5 mg dvaput na dan.
	Da	Udarna doza od 5 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 2,5 mg dvaput na dan.

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

## Terapijska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih

### Preporuke za doziranje

Preporučena doza apiksabana u liječenju akutne DVT i u liječenju PE je 10 mg peroralno dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje.

U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana u prevenciji ponavljajućih DVT i PE je 2,5 mg peroralno dvaput na dan, s vodom, s hranom ili bez nje.

Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT i PE, treba započeti s dozom od 2,5 mg peroralno dvaput na dan, nakon završetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulansom, kao što je navedeno niže.

Režim doziranja	Jutro	Večer	Dnevna doza
Liječenje akutne DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca)			
Dan 1-7: 10 mg dvaput na dan	5 mg + 5 mg	5 mg + 5 mg	20 mg
Dan 8 nadalje: 5 mg dvaput na dan	5 mg	5 mg	10 mg
Prevencija ponavljajućih DVT i/ili PE nakon završetka 6-mjesečnog liječenja antikoagulansom			
2,5 mg dvaput na dan	2,5 mg	2,5 mg	5 mg

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja.

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

## Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti apiksaban i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

## Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije	
Dijaliza	Ne preporučuje se.
Zatajenje bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min)	Ne preporučuje se.
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	Primjenjivati uz oprez.
Blago oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min)	

## Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije	
Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindiciran.
Teško oštećenje jetrene funkcije	Ne preporučuje se.
Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)	Primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu.

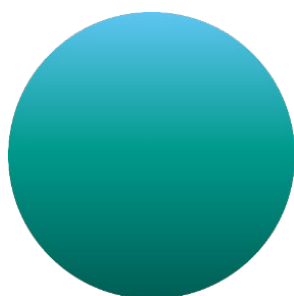
Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times$ GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji apiksaban treba primjenjivati uz oprez.

## Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija.

## **Bolesnici s aktivnim rakom**

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT ili PE u bolesnika koji boluju od raka.



## Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena

### Preporuke za doziranje

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje.

Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata.

Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka, unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata.

U bolesnika podvrgnutih **kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka** preporučeno trajanje liječenja je **32 do 38 dana**.

U bolesnika podvrgnutih **kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena** preporučeno trajanje liječenja je **10 do 14 dana**.

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

### Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik mora odmah uzeti apiksaban i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

## Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije	
Dijaliza	Ne preporučuje se.
Zatajenje bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min)	Ne preporučuje se.
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	Primjenjivati uz oprez.
Blago oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min)	

## Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije	
Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindiciran.
Teško oštećenje jetrene funkcije	Ne preporučuje se.
Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)	Primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times$ GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji apiksaban treba primjenjivati uz oprez.

## Prelazak na liječenje ili s liječenja apiksabanom

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na apiksaban (i obrnuto) može se izvršiti kod primjene sljedeće doze po rasporedu.

Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

### Prelazak s terapije antagonistom vitamina K na apiksaban

Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na apiksaban, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu apiksabana kad međunarodni normalizirani omjer (engl. international normalised ratio, INR) bude  $<2,0$ .

Prekinuti terapiju varfarinom  
ili drugim antagonistom  
vitamina K

→ Pratiti INR u pravilnim  
razmacima sve dok INR ne  
bude  $<2,0$

→ Uvesti apiksaban  
dvaput na dan

### Prelazak s apiksabana na terapiju antagonistom vitamina K

Tijekom prelaska s apiksabana na liječenje antagonistom vitamina K, treba nastaviti primjenjivati apiksaban još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene apiksabana i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze apiksabana. Istodobnu primjenu apiksabana i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude  $\geq 2,0$ .

## Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja

Nekoliko je podskupina bolesnika izloženo povećanom riziku od krvarenja te ih je potrebno **pomno motriti** kako bi se uočili znakovi i simptomi komplikacija krvarenja. Apiksaban se preporučuje primjenjivati **uz oprez** kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja.

Primjena apiksabana mora se **prekinuti** ako nastupi ozbiljno krvarenje.

### Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje

<p>Ovo uključuje:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• aktivno, klinički značajno krvarenje</li><li>• bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja</li><li>• sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju</li><li>• prisutnost malignih novotvorina kod kojih postoji veliki rizik od krvarenja</li><li>• nedavne ozljede mozga ili kralježnice</li><li>• nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima</li><li>• nedavno intrakranijalno krvarenje</li><li>• utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila</li></ul>	<p>Primjena apiksabana je kontraindicirana.</p>
--	---

### Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

<p><b>Antikoagulansi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nefrakcionirani heparin (UFH), heparini niske molekulske težine (npr. enoksaparin, dalteparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks)</li><li>• oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)</li></ul>	<p>Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje apiksabanom i bilo kojim drugim antikoagulansom je <b>kontraindicirano</b>, osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije, kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske.</p>
---	---



## Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

<b>Inhibitori agregacije trombocita</b>	<p>Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja.</p> <p>Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI)/inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) i/ili inhibitorima receptora P2Y12 (npr.klopidogrel).</p> <p>Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s apiksabanom.</p>
---	--

## Faktori koji mogu povećati izloženost lijeku/povećati razine lijeka u plazmi

Oštećenje bubrežne funkcije	<p><i>Vidjeti dijelove o bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije pod preporukama za doziranje za svaku indikaciju posebno.</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ne preporučuje se primjena u bolesnika čiji je klirens kreatinina &lt;15 ml/min niti u bolesnika na dijalizi.</li><li>• Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.</li></ul> <p><b>Bolesnici s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) trebaju primiti manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.</li><li>• Bolesnici koji imaju vrijednost kreatinina u serumu <math>\geq 1.5</math> mg/dl (133 <math>\mu</math>mol/l), dob <math>\geq 80</math> godina ili tjelesnu težinu <math>\leq 60</math> kg trebaju primiti manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.</li></ul>
-----------------------------	---

Faktori koji mogu povećati izloženost lijeku/povećati razine lijeka u plazmi

Starije osobe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nije potrebna prilagodba doze.</li> </ul> <p><b>Bolesnici s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji s ostalim faktorima.</li> </ul>
Niska tjelesna težina ≤60 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nije potrebno prilagođavati dozu.</li> </ul> <p><b>Bolesnici s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji s ostalim faktorima.</li> </ul>
Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apiksaban se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju azolnim antimikoticima (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom i posakonazolom) i inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavinom).</li> </ul>
Istodobna primjena s manje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana kad se primjenjuje istodobno s amiodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, kinidinom i verapamilom.</li> </ul>

Faktori koji mogu smanjiti izloženost lijeku/sniziti razine lijeka u plazmi

Istodobna primjena sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istodobna primjena apiksabana sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~50% i treba se primjenjivati uz oprez.</li> </ul> <p><b>Liječenje DVT-a i PE-a</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apiksaban se ne preporučuje.</li> </ul>
---	--

## Kirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka (osim kardioverzije ili kateterske ablacije) kod kojih postoji rizik od krvarenja (*vidjeti tablicu dolje*).

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

U slučaju da je bolesniku koji se liječi apiksabanom potreban elektivan kirurški zahvat, poput operacije ili invazivnog postupka povezanog s povećanim rizikom od krvarenja, primjenu apiksabana treba prekinuti dovoljno rano prije postupka kako bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog s antikoagulansima. Poluvijek apiksabana iznosi približno 12 sati.

S obzirom na to da je apiksaban reverzibilan inhibitor faktora Xa, njegovo bi antikoagulacijsko djelovanje trebalo prestati unutar 24-48 sati nakon posljednje primijenjene doze.

Prekid primjene apiksabana prije elektivnog kirurškog zahvata/invazivnog postupka	
<b>Malen rizik od krvarenja</b> (uključuje intervencije kod kojih će krvarenje, ako nastupi, biti minimalno, neće biti na kritičnom mjestu i/ili će se moći lako kontrolirati jednostavnom mehaničkom hemostazom)	Barem <b>24 sata</b> prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka.
<b>Umjeren ili visok rizik od krvarenja</b> (uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv)	Barem <b>48 sati</b> prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka.

## Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće, pod uvjetom da klinička situacija to dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza.

## Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kad se u bolesnika liječenih antitrombocitima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Nakon operacije, trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti **barem 5 sati** prije primjene prve doze apiksabana.

### Vodič za primjenu apiksabana kod bolesnika s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterom

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći **20-30 sati** (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati **najranije 5 sati** nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulansa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebne su hitna dijagnostička obrada i liječenje.



## Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja

Predožiranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze ili transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban, primijenjen peroralno zdravim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je prosječni AUC apiksabana za 50%, odnosno 27% i nije utjecala na  $C_{max}$ . Prosječni poluvijek apiksabana smanjio se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u liječenju predožiranja apiksabanom ili kod nehotičnog uzimanja lijeka.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa dostupan je za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život. Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka 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 u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14% u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predožiranja apiksabanom.

## Uporaba koagulacijskih testova

Kod liječenja apiksabanom nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti. Ipak, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnih kirurških zahvata.

### Protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)

Promjene uočene u tim testovima zgrušavanja kod primjene uobičajene terapijske doze su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana.

U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

### Testovi anti-FXa aktivnosti

Apiksaban također pokazuje anti-FXa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-FXa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom® Heparin kromogeni test. Anti-FXa aktivnost blisko je i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana.

Predviđena izloženost i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju prikazana je u tablici na sljedećoj stranici.

U bolesnika koji uzimaju apiksaban za prevenciju VTE nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,6 puta. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DVT i PE ili prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost

	Apiksaban C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apiksaban C <sub>min</sub> (ng/ml)	Najviša anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)	Najniža anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)
Medijan [5.; 95. percentil]				
<b>Prevenција VTE: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena ili kuka</b>				
2,5 mg dvaput na dan	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<b>Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF</b>				
2,5 mg dvaput na dan*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvaput na dan	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<b>Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE</b>				
2,5 mg dvaput na dan	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvaput na dan	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvaput na dan	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\*Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze kao što je prikazano na stranici 6

## Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).