Eliquis®
apiksaban

# Smernice za lekara koji propisuje lek

Ove smernice za lekara koji propisuje lek ne predstavljaju zamenu za Sažetak karakteristika leka (SmPC) za lek Eliquis®. Molimo pročitajte SmPC za kompletne informacije o propisivanju.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
  - poštom na adresu
    Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,
    Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458,
    11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek ELIQUIS - Pfizer SRB d.o.o.; tel +381 11 363 00 28; e-mail SRB.AEReporting@pfizer.com

Cilj ovog edukativnog materijala je dodatno smanjenje rizika od krvarenja povezanog sa primenom apiksabana i obezbeđivanje smernica zdravstvenim stručnjacima za postupanje u vezi sa ovim rizikom.

# Sadržaj

Kartica sa upozorenjima za pacijenta . . . . . 4
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika . . . . . 4
Preporučeno doziranje. . . . . 4
Smanjenje doze . . . . . 5
Propuštena doza. . . . . 6
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega . . . . . 6
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre . . . . . 6
Pacijenti koji se podvrgavaju ablaciji katetera. . . . . 7
Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji . . . . . 7
Terapijska indikacija: Terapija tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod odraslih . . . . . 8
Preporučeno doziranje. . . . . 8
Propuštena doza. . . . . 10
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega . . . . . 10
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre . . . . . 10
Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća . . . . . 11
Pacijenti sa aktivnim karcinomom . . . . . 11
Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zameni kuka ili kolena . . . . . 11
Preporučeno doziranje. . . . . 11
Propuštena doza. . . . . 12
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega . . . . . 12
Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre . . . . . 12
Prelazak na apiksaban i sa apiksabana na drugu terapiju . . . . . 13
Populacije sa mogućim povećanim rizikom od krvarenja. . . . . 14
Hirurške i invazivne procedure . . . . . 17
Privremeni prestanak primene . . . . . 18
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija . . . . . 19
Postupanje u slučaju predoziranja i krvarenja . . . . . 20
Primena testova koagulacije . . . . . 21
Reference . . . . . 23

## Kartica sa upozorenjima za pacijenta

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

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

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

Pacijente treba savetovati da Karticu sa upozorenjima za pacijenta uvek nose sa sobom ili da je pokažu svim zdravstvenim stručnjacima. Treba ih takođe podsetiti da je neophodno da kažu zdravstvenim stručnjacima da uzimaju apiksaban u slučaju planirane operacije ili podvrgavanja invazivnim procedurama.

## Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika[1, 2]

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

### Preporučeno doziranje

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

Slika 1:

| UJUTRO | UVEČE |
|---|---|
| 5 mg | 5 mg |

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomešaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primene. Alternativno, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 mL vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primene putem nazogastrične sonde. Izdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

## Smanjenje doze

Kod pacijenata sa najmanje dve od sledećih karakteristika: starosno doba ≥ 80 godina, telesna masa ≤ 60 kg ili kreatinin u serumu ≥ 1,5 mg/dL (133 mikromola/L), preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno (Slika 2).

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

Slika 2:

**Kriterijumi za primenu apiksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno**

Starosno doba ≥80 godina

Telesna masa ≤60 kg

Kreatinin u serumu ≥1,5 mg/dL (133 mikromola/L)

Najmanje **2** karakteristike → 2½ 2,5 mg 2 × dnevno

Samo teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15 - 29 mL/min) → 2½ 2,5 mg 2 × dnevno

## Propuštena doza

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

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

| Oštećenje funkcije jetre | |
|---|---|
| Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja | Kontraindikovano |
| Teško oštećenje funkcije jetre | Ne preporučuje se |
| Blago do umereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B) | Primenjivati sa oprezom<br>Nije potrebno prilagođavanje doze |

Pre započinjanja terapije apiksabanom treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim vrednostima enzima jetre alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) >2 puta od gornje granice normalnih vrednosti ili sa vrednostima ukupnog

bilirubina ≥1,5 puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničku studiju. Stoga bi apiksaban trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije.

## Pacijenti koji se podvrgavaju ablaciji katetera

Pacijenti mogu da nastave sa primenom apiksabana dok su podvrgnuti ablaciji katetera za atrijalnu fibrilaciju.

## Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Terapija apiksabanom se može započeti ili nastaviti kod pacijenata sa NVAF kojima je potrebna kardioverzija.

Pre kardioverzije kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antikoagulansima potrebno je razmotriti primenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija [engl. *transesophogeal echocardiography* – TEE] ili kompjuterizovana tomografija [engl. *computed tomographic scan* – CT]) kako bi se isključilo postojanje tromba u levoj pretkomori u skladu sa važećim medicinskim smernicama. Kod pacijenata kod kojih je prvobitno otkriven intrakardijalni tromb, treba pratiti zvanične medicinske smernice pre kardioverzije.

| Status pacijenta | Pacijenat ispunjava kriterijume za smanjenje doze? | Režim doziranja |
|---|---|---|
| Započinjanje terapije apiksabanom | Ne | 5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) pre kardioverzije |
| | Da | 2,5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) pre kardioverzije |

| Status pacijenta | Pacijenat ispunjava kriterijume za smanjenje doze? | Režim doziranja |
|---|---|---|
| Ako je kardioverzija potrebna pre nego što se primeni pet doza apiksabana | Ne | Udarna doza od 10 mg najmanje 2 sata pre kardioverzije, a zatim 5 mg dva puta dnevno |
| | Da | Udarna doza od 5 mg najmanje 2 sata pre kardioverzije, a zatim 2,5 mg dva puta dnevno |

Za sve pacijente potrebno je pre kardioverzije tražiti potvrdu da je pacijent primio apiksaban kao što je propisano. Pri donošenju odluke o započinjanju ili nastavku terapije treba uzeti u obzir preporuke zvaničnih smernica za primenu antikoagulantne terapije kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

## Terapijska indikacija: Terapija tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod odraslih[1, 2]

### Preporučeno doziranje

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

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

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

Kada je indikovana prevencija DVT i PE, doza od 2,5 mg dva puta dnevno se uvodi nakon završetka šestomesečne terapije apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, odnosno terapije nekim drugim antikoagulansom, kao što je prikazano na Slici 3.

Slika 3:

| REZIM DOZIRANJA | UJUTRO | UVEČE | DNEVNA DOZA |
|---|---|---|---|
| **Terapija akutne DVT ili PE (najmanje 3 meseca)** | | | |
| **Dan 1– 7:**<br>10 mg<br>2 × dnevno → | 5 mg 5 mg | 5 mg 5 mg | 20 mg |
| **Dan 8 i nadalje**<br>5 mg<br>2 × dnevno → | 5 mg | 5 mg | 10 mg |
| **Prevencija rekurencije DVT i/ili PE nakon završetka šestomesečne antikoagulantne terapije** | | | |
| 2,5 mg<br>2 x dnevno → | 2,5 mg | 2,5 mg | 5 mg |

Trajanje celokupne terapije treba posebno prilagoditi svakom pacijentu nakon pažljive procene koristi od terapije u odnosu na rizik od krvarenja.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomešaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primene. Alternativno, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 mL vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primene putem nazogastrične sonde. Izdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

## Propuštena doza

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

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

| Oštećenje funkcije jetre | |
|---|---|
| Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja | Kontraindikovano |
| Teško oštećenje funkcije jetre | Ne preporučuje se |
| Blago do umereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B) | Primenjivati sa oprezom<br>Nije potrebno prilagođavanje doze |

Pre započinjanja terapije apiksabanom treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim vrednostima enzima jetre ALT/AST >2 puta od gornje granice normalnih vrednosti ili sa vrednostima ukupnog bilirubina ≥1,5 puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničku studiju. Stoga bi apiksaban trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije.

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

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

## Pacijenti sa aktivnim karcinomom

Pacijenti sa aktivnim karcinomom mogu biti pod povećanim rizikom od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Kada se razmatra primena apiksabana u terapiji DVT ili terapiji PE kod pacijenata sa karcinomom potrebno je sprovesti pažljivu procenu koristi i rizika.

## Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zameni kuka ili kolena[1]

## Preporučeno doziranje

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

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

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

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

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomešaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primene. Alternativno, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 mL vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primene putem nazogastrične sonde. Izdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

## Propuštena doza

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

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

| Oštećenje funkcije jetre | |
|---|---|
| Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja | Kontraindikovano |
| Teško oštećenje funkcije jetre | Ne preporučuje se |
| Blago do umereno oštećenje funkcije jetre (Child Pugh A ili B) | Primenjivati sa oprezom<br>Nije potrebno prilagođavanje doze |

Pre započinjanja terapije apiksabanom treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre. Pacijenti sa povišenim vrednostima enzima jetre ALT/AST >2 puta od gornje granice normalnih vrednosti ili sa vrednostima ukupnog bilirubina ≥1,5 puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničku studiju. Stoga bi apiksaban trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije.

## Prelazak na apiksaban i sa apiksabana na drugu terapiju[1,2]

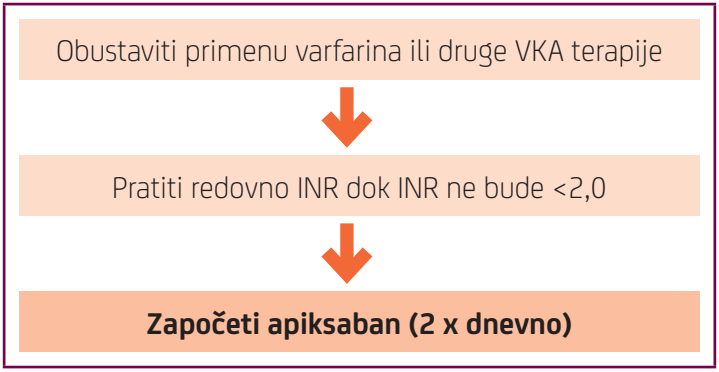
Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju apiksabanom (i obrnuto) može se sprovesti prilikom uzimanja sledeće planirane doze.

Ovi lekovi se ne smeju uzimati u isto vreme.

### *Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na apiksaban*

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

Slika 4:




### *Prelazak sa apiksabana na VKA terapiju*

Kada pacijenti prelaze sa apiksabana na terapiju antagonistom vitamina K, treba nastaviti sa primenom apiksabana još najmanje dva dana posle započinjanja VKA terapije. Posle dva dana istovremene primene apiksabana i VKA terapije, treba odrediti INR pre sledeće planirane doze apiksabana. Zatim nastaviti sa istovremenom primenom apiksabana i VKA terapije dok INR ne dostigne vrednosti ≥ 2,0.

## Populacije sa mogućim povećanim rizikom od krvarenja[1, 2]

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

**Lezija ili stanje ukoliko se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje i gde je primena kontraindikovana**

To uključuje:

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

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

| Faktori koji mogu povećati izloženost apiksabanu / povećati koncentracije apiksabana u plazmi | |
|---|---|
| Oštećenje funkcije bubrega | *Videti delove za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kod svake pojedinačne indikacije*<br>Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa<br>• Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa CrCl <15 mL/min ili pacijenata na dijalizi<br>• Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega<br>**Pacijenti sa NVAF**<br>• Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 - 29 mL/min) treba da primaju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno<br>• Pacijenti sa kreatininom u serumu ≥ 1,5 mg/dL (133 mikromola/L) i starosnim dobom ≥ 80 godina ili telesnom masom ≤ 60 kg treba da primaju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno |
| Stariji pacijenti | • Nije potrebno prilagođavanje doze<br>**Pacijenti sa NVAF**<br>• Nije potrebno prilagođavanje doze, izuzev ako su prisutni drugi faktori |
| Mala telesna masa ≤60 kg | • Nije potrebno prilagođavanje doze<br>**Pacijenti sa NVAF**<br>• Nije potrebno prilagođavanje doze, izuzev ako su prisutni drugi faktori |

| Faktori koji mogu povećati izloženost apiksabanu / povećati koncentracije apiksabana u plazmi | |
|---|---|
| Istovremena primena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp | • Ne preporučuje se primena apiksabana kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) |
| Istovremena primena sa lekovima koji se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp | • Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana kada se primenjuje istovremeno sa npr. amjodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, hinidinom i verapamilom |

| Faktori koji mogu smanjiti izloženost apiksabanu / smanjiti koncentracije apiksabana u plazmi | |
|---|---|
| Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp | • Istovremena primena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može dovesti do ~50% smanjenja izloženosti apiksabanu i treba je sprovoditi sa oprezom.<br>**Terapija DVT ili PE**<br>• Primena apiksabana se ne preporučuje |

## Hirurške i invazivne procedure[1, 2, 3]

Primenu apiksabana treba prekinuti pre elektivnih hirurških ili invazivnih procedura (isključujući kardioverziju i ablaciju katetera) sa rizikom od krvarenja (videti tabelu ispod).

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

U slučaju da pacijent koji je na terapiji apiksabanom zahteva elektivnu hiruršku ili invazivnu proceduru koja je povezana sa povećanim rizikom od krvarenja, primenu apiksabana treba prekinuti dovoljno ranije pre planirane procedure da bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog sa primenom antikoagulantne terapije. Poluvreme eliminacije apiksabana je oko 12 sati. Pošto je apiksaban reverzibilni inhibitor faktora Xa, njegovo antikoagulantno dejstvo se smanjuje u toku 24 do 48 sati od primene poslednje doze.

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

## Privremeni prestanak primene[1, 2]

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

## Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija[1]

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

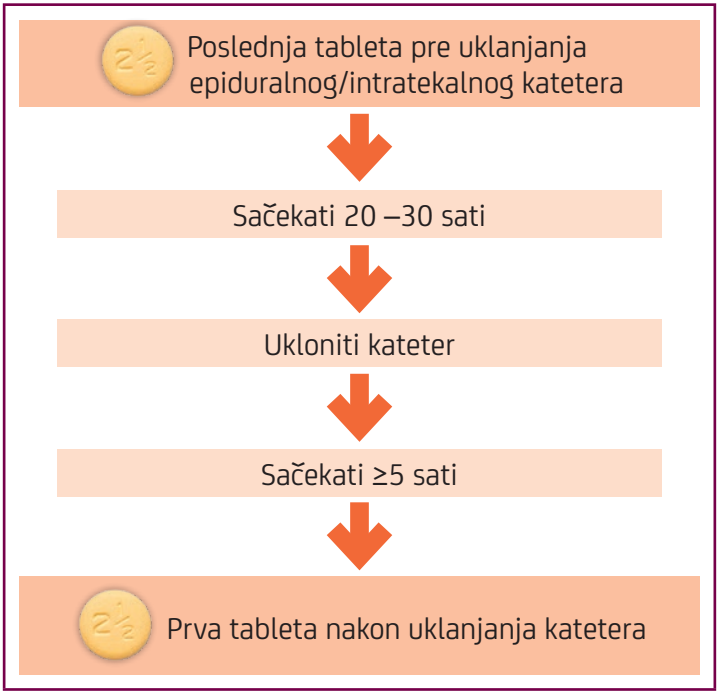
### *Vodič za primenu apiksabana kod pacijenata sa stalnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima*

Ne postoji kliničko iskustvo sa primenom apiksabana kod stalnih intratekalnih ili epiduralnih katetera.

U slučaju da postoji takva potreba i na osnovu opštih farmakokinetičkih karakteristika apiksabana, trebalo bi da prođe vremenski interval od **20-30 sati** (odnosno dva poluvremena eliminacije) između poslednje doze apiksabana i izvlačenja katetera, a bar jednu dozu treba izostaviti pre izvlačenja katetera. Sledeća doza apiksabana može se dati **najmanje 5 sati** posle uklanjanja katetera. Kao kod svih antikoagulantnih lekova, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga se savetuje izuzetan oprez pri primeni apiksabana u prisustvu neuroaksijalne blokade (Slika 5).

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

Slika 5:




## Postupanje u slučaju predoziranja i krvarenja[1, 2]

Predoziranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Takođe treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze, transfuzija sveže zamrznute plazme, ili primena leka za reverziju efekta inhibitora faktora Xa.

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

Kod zdravih ispitanika, nakon unosa doze od 20 mg apiksabana, primena aktivnog uglja posle 2 sata smanjila je prosečnu PIK vrednost apiksabana za 50%, a posle 6 sati za 27%, i nije imala uticaj na Cmax apiksabana. Prosečno poluvreme eliminacije apiksabana se smanjilo sa 13,4 sati kada je lek pri-

menjen sam na 5,3 sati kod primene aktivnog uglja 2 sata posle apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primene aktivnog uglja 6 sati posle apiksabana. Prema tome, primena aktivnog uglja može biti od koristi u terapiji predoziranja apiksabanom ili prilikom njegovog nenamernog unosa.

U situacijama kada je potrebna reverzija antikoagulantnog efekta zbog životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, dostupan je lek za reverziju inhibitora faktora Xa. Takođe, trebalo bi razmotriti primenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamskog dejstva, kako je dokazano promenama u testu stvaranja trombina, bilo je očigledno na kraju infuzije i doseglo je početne vrednosti u roku od 4 sata nakon početka primene 30-minutne infuzije 4-faktorskog protrombinskog kompleksa kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva sa primenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Još uvek nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu primenu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

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

Hemodijaliza je smanjila PIK vrednost apiksabana za 14% kod ispitanika u završnoj fazi bubrežne bolesti, nakon oralne primene jedne doze apiksabana od 5 mg. Na osnovu toga, nije verovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

## Primena testova koagulacije[1,2]

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

### *Protrombinsko vreme (PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT)*

Promene uočene u testovima koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podležu većem stepenu promenljivosti. Njihova primena se ne preporučuje za procenu farmakodinamskog dejstva apiksabana.

U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, meru stvaranja trombina u humanoj plazmi.

### *Određivanje anti-faktor Xa aktivnosti*

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

U Tabeli 1 prikazana je predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrednosti anti-faktor Xa aktivnosti za svaku indikaciju. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za prevenciju VTE nakon elektivne hirurške zamene kuka ili kolena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,6 puta. Kod pacijenata sa NVAF 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 DVT i 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 vrednosti anti-faktor Xa aktivnosti** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | apiksaban $C_{max}$ (ng/mL) | apiksaban $C_{min}$ (ng/mL) | maksimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL) | minimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL) |
| | medijana [5-ti, 95-ti percentil] | | | |
| **Prevencija VTE: elektivna hirurška zamena kuka ili kolena** | | | | |
| 2,5 mg 2 x dnevno | 77 [41;146] | 51 [23;109] | 1,3 [0,67;2,4] | 0,84 [0,37;1,8] |

| Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrednosti anti-faktor Xa aktivnosti | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF** | | | | |
| 2,5 mg 2 x dnevno* | 123 [69; 221] | 79 [34; 162] | 1,8 [1,0; 3,3] | 1,2 [0,51; 2,4] |
| 5 mg 2 x dnevno | 171 [91; 321] | 103 [41; 230] | 2,6 [1,4; 4,8] | 1,5 [0,61; 3,4] |
| **Terapija DVT, terapija PE, prevencija rekurencije DVT i PE** | | | | |
| 2,5 mg 2 × dnevno | 67 [30 ; 153] | 32 [11 ; 90] | 1,0 [0,46 ; 2,5] | 0,49 [0,17 ; 1,4] |
| 5 mg 2 × dnevno | 132 [59 ; 302] | 63 [22 ; 177] | 2,1 [0,91 ; 5,2] | 1,0 [0,33 ; 2,9] |
| 10 mg 2 × dnevno | 251 [111 ; 572] | 120 [41 ; 335] | 4,2 [1,8 ; 10,8] | 1,9 [0,64 ; 5,8] |

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

## Reference


1. Eliquis 2,5 mg film tablete, Sažetak karakteristika leka (datum revizije teksta oktobar 2022.).
2. Eliquis 5 mg film tablete, Sažetak karakteristika leka (datum revizije teksta oktobar 2022.).
3. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669 –676.

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Faks 011/ 3630 033