

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

Ghidul medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru Apixaban Slavia. Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru informații complete despre produs.

Acest material educațional a fost elaborat pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu utilizarea Apixaban Slavia și pentru a oferi îndrumări profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la modul de gestionare a acestui risc.

CUPRINS

Card de avertizare al pacientului	4
Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu cel puțin un factor de risc.....	4
Recomandări de doze	4
Reducerea dozei	5
Doza omisă.....	5
Pacienți cu insuficiență renală.....	5
Pacienți cu insuficiență hepatică	6
Pacienți supuși ablației cu cateter.....	6
Pacienți supuși cardioversiei	6
Indicație terapeutică pentru adulți: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți	7
Recomandări de doze	7
Doza omisă.....	7
Pacienți cu insuficiență renală.....	8
Pacienți cu insuficiență hepatică	8
Pacienți cu EP care sunt instabili hemodinamic sau necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.....	9
Pacienți cu cancer activ	9
Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea episoadelor de tromboembolism venos (TEV) la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală electivă de artroplastie de șold sau genunchi	9
Recomandări de doze	9
Doza omisă.....	9
Pacienți cu insuficiență renală.....	9
Pacienți cu insuficiență hepatică	10
Indicație terapeutică pentru copii și adolescenți: Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani	10
Omiterea administrării unei doze la adulți și la copii și adolescenți.....	10
Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală	11
Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică	11
Trecerea de la terapia anticoagulantă anterioară la Apixaban Slavia și invers.....	11
Trecerea de la un antagonist al vitaminei K (AVK) la Apixaban Slavia	11
Trecerea de la Apixaban Slavia la un antagonist al vitaminei K	12
Pacienți cu risc potențial de sângerare mai mare.....	12
Chirurgie și alte proceduri invazive.....	15
Înteruperea temporară a medicamentului.....	16
Anestezia sau puncția spinală/epidurală.....	16
Utilizarea Apixaban Slavia la pacienții cu cateter intratecal sau epidural permanent.....	16
Gestionarea supradozajului și a sângerărilor.....	17

Utilizarea testelor de coagulare.....	17
Timpul de protrombină (PT), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)	17
Evaluare anti-Xa.....	18
Apel la raportarea reacțiilor adverse	19
Referințe.....	20

Card de avertizare al pacientului

Orice pacient care primește Apixaban Slavia 2,5 mg sau 5 mg trebuie să primească cardul de alertă pentru pacient și să fie informat cu privire la importanța și riscul terapiei anticoagulante. Cardul de avertizare pentru pacient este inclus în ambalajul Apixaban Slavia 2,5 mg sau 5 mg, împreună cu prospectul cu informații pentru pacient.

În special, vă rugăm să discutați cu pacientul despre importanța complianței la tratament, despre semnele și simptomele sângerării și când să contacteze un medic.

Cardul de avertizare pentru pacient conține informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății despre tratamentul anticoagulant și detalii importante de contact în cazul unei urgențe.

Pacientul trebuie sfătuit să aibă întotdeauna cu el cardul de avertizare pentru pacient și să îl arate fiecărui profesionist din domeniul sănătății. De asemenea, pacienților trebuie să li se spună că, în cazul în care urmează o intervenție chirurgicală sau orice altă procedură invazivă, trebuie să spună profesioniștilor din domeniul sănătății că iau Apixaban Slavia.



Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu cel puțin un factor de risc^{1,2}

Factorii de risc pentru AVC în FANV includ: accidentul vascular cerebral anterior sau atacul ischemic tranzitoriu; vârsta ≥ 75 de ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

Recomandări de doze

Doza recomandată de Apixaban Slavia este de 5 mg administrată oral, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente. Tratamentul trebuie continuat pe termen lung (Figura 1).

Figura 1

Dimineața	Seara
 Apixaban Slavia 5 mg	 Apixaban Slavia 5 mg

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Apixaban Slavia pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5%, în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de Apixaban Slavia pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Apixaban Slavia zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

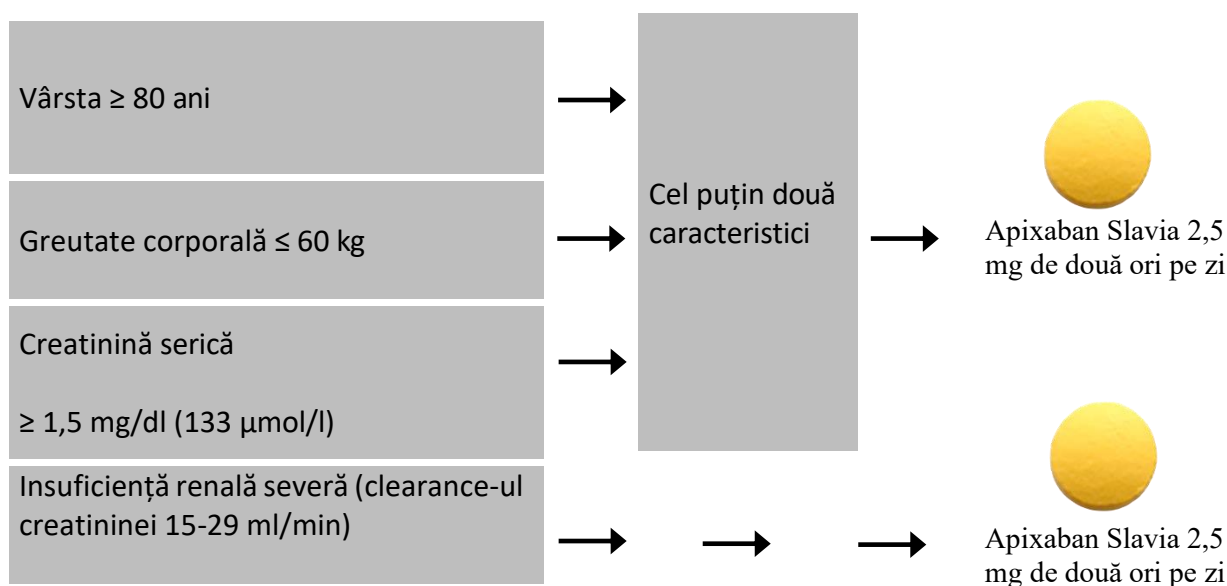
Reducerea dozei

La pacienții cu cel puțin două dintre următoarele caracteristici: vârsta ≥ 80 de ani, greutatea corporală ≤ 60 kg, creatinină serică $\geq 1,5$ mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$), doza recomandată de Apixaban Slavia este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi (Figura 2).

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) trebuie să primească Apixaban Slavia 2,5 mg de două ori pe zi (Figura 2).

Figura 2

Criteria pentru reducerea dozei de Apixaban Slavia la 2,5 mg de două ori pe zi



Doza omisă

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să ia imediat Apixaban Slavia, apoi trebuie continuat tratamentul ca înainte de omitere, de două ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Dializă	Utilizarea nu este recomandată
Insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 15 ml/min)	Utilizarea nu este recomandată
Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min)	Reducerea dozei la 2,5 mg de două ori pe zi

Insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min)	5 mg de două ori pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei la 2,5 mg de două ori pe zi, în funcție de vârstă, greutate și/sau creatinina serică (vezi paragraful de doze)
---	---

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică progresivă cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic	Utilizarea este contraindicată
Insuficiență hepatică severă	Utilizarea nu este recomandată
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B)	Utilizați cu prudență. Nu este necesară ajustarea dozei

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului cu Apixaban Slavia. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) > 2 x LSN (limita superioară a valorilor normale) sau bilirubina totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Apixaban Slavia trebuie utilizat cu prudență la această populație de pacienți.

Pacienți supuși ablației cu cateter

Pacienții supuși ablației cu cateter pentru fibrilație atrială pot continua tratamentul cu Apixaban Slavia.

Pacienți supuși cardioversiei

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) care necesită cardioversie, tratamentul cu Apixaban Slavia poate fi inițiat sau continuat.

La pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie luată în considerare excluderea trombului atrial stâng înainte de efectuarea cardioversiei cu una din metodele de diagnostic imagistic [de ex. ecocardiografie transesofagiană (TEE) sau tomografie computerizată (CT)] conform ghidurilor actuale de management. La pacienții cu antecedente de tromb intracardiac, recomandările curente trebuie urmate înainte de cardioversie.

Starea pacientului	Pacientul se califică pentru reducerea dozei?	Regimul de doze
Începerea tratamentului cu Apixaban Slavia	Nu	5 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze unice) înainte de cardioversie
	Da	2,5 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze unice) înainte de cardioversie

Timp insuficient înainte de cardioversie pentru a administra 5 doze de Apixaban Slavia	Nu	Doza de încărcare de cel puțin 10 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie și după aceea
	Da	Doza de încărcare de 5 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie urmată de 2,5 mg de două ori pe zi

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei, înainte de cardioversie trebuie să se confirme că au luat Apixaban Slavia așa cum a fost prescris. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să se bazeze pe recomandările Ghidului pentru Anticoagulare la pacienții supuși cardioversiei.

Indicație terapeutică pentru adulți: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți^{1,2}





Recomandări de doze



Doza recomandată de Apixaban Slavia pentru tratamentul TVP acute și PE este de 10 mg, administrată oral, de două ori pe zi, în primele 7 zile, urmată de 5 mg, administrată oral, de două ori pe zi cu apă, cu sau fără alimente.

Conform ghidurilor medicale disponibile, o durată scurtă de tratament (cel puțin 3 luni) ar trebui să se bazeze pe factori de risc majori tranzitori/reversibili (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traume, imobilitate).

Doza recomandată de Apixaban Slavia pentru prevenirea recurenței TVP și EP este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente. Dacă este indicată prevenirea recurenței TVP și EP, după 6 luni de tratament cu Apixaban Slavia 5 mg de două ori pe zi sau alt anticoagulant, începeți cu 2,5 mg de două ori pe zi, așa cum se arată în Figura 3.

Figura 3

SCHEMA DE DOZE	DIMINEAȚA	SEARA	DOZA ZILNICĂ
Tratamentul TVP acută sau PE (cel puțin 3 luni)			
Ziua 1-7 → 10 mg de două ori pe zi	 Apixaban Slavia 5 mg Apixaban Slavia 5 mg	 Apixaban Slavia 5 mg Apixaban Slavia 5 mg	20 mg
Începând din a 8-a zi → 5 mg de două ori pe zi	 Apixaban Slavia 5 mg	 Apixaban Slavia 5 mg	10 mg
Prevenirea TVP recurentă și/sau PE după 6 luni de tratament anticoagulant			

2,5 mg de două ori → pe zi	 Apixaban Slavia 2,5 mg	 Apixaban Slavia 2,5 mg	5 mg
-------------------------------	--	---	------

Durata întregului tratament trebuie ajustată individual după o evaluare atentă a beneficiilor de tratament în raport cu riscul de sângerare.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Apixaban Slavia pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5%, în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de Apixaban Slavia pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Apixaban Slavia zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Doza omisă

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să ia imediat Apixaban Slavia, apoi trebuie continuat tratamentul ca înainte de omitere, de două ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Dializă	Utilizarea nu este recomandată
Insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 15 ml/min)	Utilizarea nu este recomandată
Probleme severe ale rinichilor (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min)	Utilizați cu prudență
Insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozei

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică progresivă cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic	Utilizarea este contraindicată
Insuficiență hepatică severă	Utilizarea nu este recomandată
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B)	Utilizați cu precauție. Nu este necesară ajustarea dozei

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului cu Apixaban Slavia.

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice ALT, AST > 2 x LSN (limita superioară a valorilor normale) sau bilirubina totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Apixaban Slavia trebuie utilizat cu prudență la această populație de pacienți.

Pacienți cu EP care sunt instabili hemodinamic sau necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

La pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau care pot suferi tromboliză sau embolectomie, nu se recomandă utilizarea Apixaban Slavia în locul heparinei nefracționate.

Pacienți cu cancer activ

Pacienții cu cancer activ pot prezenta un risc ridicat atât pentru TEV, cât și pentru episoade de sângerare. Dacă apixaban este luat în considerare pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a balanței beneficiu/risc.

Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea episoadelor de tromboembolism venos (TEV) la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală elective de artroplastie de șold sau genunchi¹

Recomandări de doze

Doza recomandată de Apixaban Slavia este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi cu apă, cu sau fără alimente. Prima doză trebuie luată la 12-24 de ore după operație.

Atunci când se decide asupra momentului de administrare după intervenție chirurgicală, beneficiul potențial al anticoagularii prealabile pentru prevenirea episoadelor de TEV trebuie cântărit în raport cu riscul de sângerare postoperatorie.

La pacienții care au suferit o **intervenție chirurgicală de înlocuire a șoldului**, durata recomandată a tratamentului este de **32 până la 38 de zile**.

La pacienții care au suferit o **intervenție chirurgicală la genunchi**, durata recomandată a tratamentului este de **10 până la 14 zile**.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Apixaban Slavia pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5%, în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de Apixaban Slavia pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică.

Comprimatele de Apixaban Slavia zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Doza omisă

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să ia imediat Apixaban Slavia, apoi trebuie continuat tratamentul ca înainte de omitere, de două ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Dializă	Utilizarea nu este recomandată

Insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 15 ml/min)	Utilizarea nu este recomandată
Probleme severe ale rinichilor (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min)	Utilizați cu prudență
Insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozei

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică progresivă cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic	Utilizarea este contraindicată
Insuficiență hepatică severă	Utilizarea nu este recomandată
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B)	Utilizați cu precauție. Nu este necesară ajustarea dozei

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului cu Apixaban Slavia. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice ALT, AST > 2 x LSN (limita superioară a valorilor normale) sau bilirubina totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Apixaban Slavia trebuie utilizat cu prudență la această populație de pacienți.

Indicație terapeutică pentru copii și adolescenți: Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani^{1,2}

Tratamentul cu Apixaban Slavia pentru copii și adolescenți de la vârsta de 28 de zile până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial.

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți se bazează pe o dozare în trepte în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 35 kilograme (kg) este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1

Greutatea corporală (kg)	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
	Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
≥ 35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Omiterea administrării unei doze la adulți și la copii și adolescenți

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat ce este observată și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată doar în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea dozelor regulate de două ori

pe zi în ziua următoare, așa cum este recomandat.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală

Pe baza datelor de la adulți și datelor limitate de la pacienți copii și adolescenți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu se recomandă pacienților copii și adolescenți cu insuficiență renală severă.

La pacienții copii cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFGe) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² de suprafață corporală (s.c.). În studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care defineau insuficiența renală severă în funcție de sex și de vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 2 de mai jos; fiecare corespunde unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m² s.c. pentru pacienți cu vârsta ≥ 2 ani.

Tabelul 2

Vârsta postnatală (sex)	Intervalul de referință RFG (ml/min/1,73 m ²)	Pragul de eligibilitate a RFGe*
1 săptămână (masculin și feminin)	41 ± 15	≥ 8
2–8 săptămâni (masculin și feminin)	66 ± 25	≥ 12
> 8 săptămâni până la < 2 ani (masculin și feminin)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ani (masculin și feminin)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ani (masculin)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ani (feminin)	126 ± 22	≥ 30

* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, acolo unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns unei RFGe sub care un pacient potențial a fost considerat ca având „o funcție renală inadecvată” care i-a interzis participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca o RFGe $< 30\%$ pentru 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință RFG pentru vârstă și gen. Valorile pragului la pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârsta > 2 ani.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică

Apixaban Slavia nu a fost studiat la copii și adolescenți cu disfuncție hepatică.

Trecerea de la terapia anticoagulantă anterioară la Apixaban Slavia și invers^{1,2}

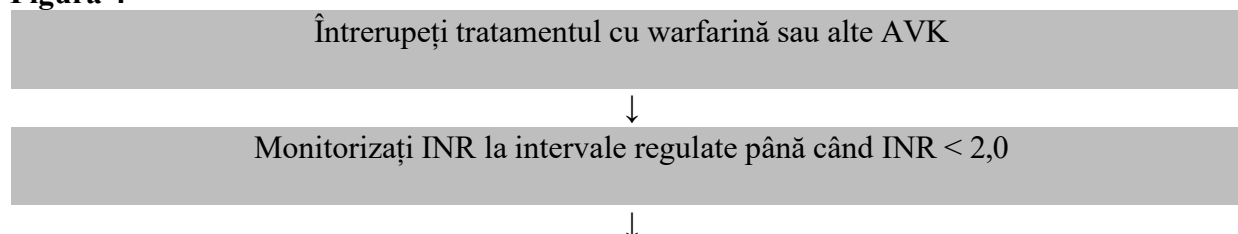
Trecerea de la anticoagulantele parenterale la Apixaban Slavia (și invers) se poate face la următoarea doză programată.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Trecerea de la un antagonist al vitaminei K (AVK) la Apixaban Slavia

Pentru pacienții sub tratament cu antagoniști ai vitaminei K (AVK), la trecerea la Apixaban Slavia, warfarina sau alte AVK trebuie întrerupte, iar tratamentul cu Apixaban Slavia trebuie inițiat atunci când Raportul Internațional Normalizat (INR) este $< 2,0$ (Figura 4).

Figura 4



Începeți să luați Apixaban Slavia de două ori pe zi

Trecerea de la Apixaban Slavia la un antagonist al vitaminei K

La trecerea pacienților de la terapia cu Apixaban Slavia la terapia cu AVK, tratamentul cu Apixaban Slavia trebuie să continue cel puțin 2 zile după începerea tratamentului cu AVK. După două zile de administrare concomitentă de Apixaban Slavia și un AVK, INR-ul trebuie determinat înainte de următoarea doză programată de Apixaban Slavia. Se continuă administrarea concomitentă de Apixaban Slavia și un AVK până când INR este $\geq 2,0$.

Pacienți cu risc potențial de sângerare mai mare^{1,2}

Anumite grupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome ale complicațiilor hemoragice. Apixaban Slavia trebuie utilizat cu prudență în afecțiunile cu risc crescut de sângerare. Administrarea Apixaban Slavia trebuie întreruptă dacă apare sângerare severă.

O leziune sau o afecțiune asociată cu un risc de sângerare gravă

<p>Aceasta include:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sângerare activă, semnificativă clinic- Boală hepatică cu coagulopatie și risc de sângerare semnificativ clinic- Ulcerație gastrointestinală actuală sau recentă- Prezența unei tumori maligne cu risc crescut de sângerare- Leziuni recente ale creierului sau ale măduvei spinării- Intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice- Sângerări intracraniene recente- Varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare severe la nivelul măduvei spinării sau creierului	<p>Situații în care Apixaban Slavia este contraindicat</p>
--	---

Interacțiuni cu alte medicamente care afectează hemostaza	
<p>Anticoagulante</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină), derivați de heparină (fondaparinux) - Anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran etexilat) 	<p>Din cauza riscului crescut de sângerare, utilizarea concomitentă a Apixaban Slavia cu alte anticoagulante este contraindicată, cu excepția situației specifice de modificare a terapiei anticoagulante, când HNF este administrată la doze necesare pentru a menține permeabilitatea cateterului venos central sau arterial al pacientului, sau când se administrează HNF în timpul procedurii de ablație cu cateter efectuată din cauza fibrilației atriale</p>
<p>Inhibitori ai agregării plachetare, ISRS/IRSN/AINS</p>	<p>Utilizarea concomitentă a Apixaban Slavia cu agenți antiplachetari crește riscul de sângerare.</p> <p>Apixaban Slavia trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), precum acid acetilsalicilic (AAS) și/sau inhibitori P2Y12 (clopidogrel).</p> <p>Experiența cu utilizarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (de exemplu, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dîpiridamol, dextran sau sulfînpirazonă) sau trombolitice este limitată. Deoarece aceste medicamente cresc riscul de sângerare, utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu Apixaban Slavia nu este recomandată.</p>

Factori care pot crește expunerea la Apixaban Slavia / concentrațiile plasmatice de Apixaban Slavia	
Insuficiență renală	<p><i>Vezi paragrafele referitoare la pacienții cu insuficiență renală în secțiunea de recomandări de doze pentru fiecare indicație</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea nu este recomandată la pacienți cu clearance-ul creatininei <15 ml/min și la pacienții dializați • Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu probleme renale ușoare sau moderate
	<p>Pacienții cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) trebuie să primească o doză redusă de Apixaban Slavia 2,5 mg de două ori pe zi. • Pacienții cu un nivel al creatininei serice $\geq 1,5$ mg/dL (133 μmol/L), asociat cu vârsta ≥ 80 de ani sau greutatea corporală ≤ 60 kg ar trebui să primească o doză redusă de Apixaban Slavia 2,5 mg de două ori pe zi
Pacienți vârstnici	<p>Nu este necesară ajustarea dozei</p> <p>Pacienții cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă sunt implicați alți factori
Greutate corporală ≤ 60 kg	<p>Nu este necesară ajustarea dozei</p> <p>Pacienții cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă sunt implicați alți factori
Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai glicoproteinei P (P-gp)	Utilizarea concomitentă a Apixaban Slavia nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează concomitent terapie sistemică, de ex. azoli (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir)
Utilizarea concomitentă cu substanțe care nu sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 sau P-gp	Nu este necesară ajustarea dozei de Apixaban Slavia atunci când este administrat concomitent cu substanțe active precum amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină și verapamil.

Factori care pot reduce expunerea la Apixaban Slavia / concentrațiile plasmatice de Apixaban Slavia	
Utilizarea concomitentă cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp	<p>Utilizarea concomitentă a Apixaban Slavia cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate duce la o scădere de aproximativ 50% a expunerii la Apixaban Slavia și trebuie făcută cu prudență.</p> <p>Tratamentul TVP sau EP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea Apixaban Slavia nu este recomandată

Chirurgie și alte proceduri invazive^{1,2,3}

Tratamentul cu Apixaban Slavia trebuie întrerupt înainte de intervenția chirurgicală elective sau alte proceduri invazive (altele decât cardioversia sau ablația cu cateter) în cazul în care există risc de sângerare (vezi tabelul de mai jos).

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul de sângerare crescut. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

Când un pacient care este tratat cu Apixaban Slavia necesită o procedură elective, cum ar fi o intervenție chirurgicală sau alte proceduri invazive cu un risc crescut de sângerare, administrarea Apixaban Slavia trebuie întreruptă cu suficient timp înainte de procedură pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu utilizarea medicamentului anticoagulant. Timpul de înjumătățire al Apixaban Slavia este de aproximativ 12 ore. Având în vedere că Apixaban Slavia este un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea anticoagulantă a acestuia se va diminua în interval de 24 până la 48 de ore de la administrarea ultimei doze.

Întreruperea tratamentului cu Apixaban Slavia înainte de o intervenție chirurgicală elective/procedură invazivă	
Risc scăzut de sângerare (include intervenții în care sângerarea, dacă apare, va fi minimă, nu va fi critică din punct de vedere al localizării și/sau va fi ușor de controlat)	Cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală elective sau alte proceduri invazive
Risc moderat sau ridicat de sângerare (inclusiv intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângerări semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil)	Cu cel puțin 48 de ore înainte de intervenția chirurgicală elective sau alte proceduri invazive

Întreruperea temporară a medicamentului^{1,2}

Întreruperea anticoagulantelor, inclusiv a Apixaban Slavia, din cauza sângerării active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive îi expune pe pacienți la un risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală¹

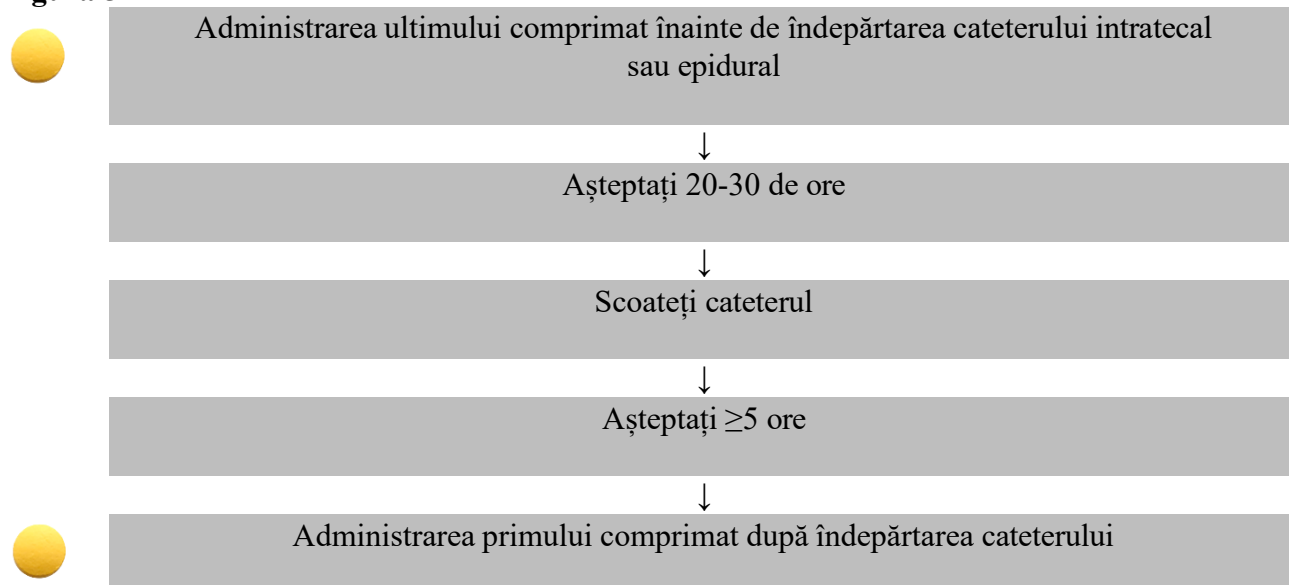
După anestezie centrală (rahidiană/epidurală) sau puncție spinală/epidurală, pacienții cărora li se administrează anticoagulante pentru prevenirea tromboembolismului sunt expuși riscului de a dezvolta un hematom subarahnoid sau epidural, care poate duce la paralizie pe termen lung sau permanent. Cateterele epidurale sau intratecale postoperatorii permanente trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de Apixaban Slavia.

Utilizarea Apixaban Slavia la pacienții cu cateter intratecal sau epidural permanent

Nu există experiență clinică privind utilizarea Apixaban Slavia și montarea cateterele intratecale sau epidurale. În cazul în care există o asemenea necesitate și în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale Apixaban Slavia, trebuie să existe un interval de 20-30 de ore (adică de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de Apixaban Slavia și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de Apixaban Slavia poate fi administrată la cel puțin 5 ore după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor anticoagulantelor noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, se recomandă precauție maximă atunci când Apixaban Slavia se utilizează în prezența blocului neuroaxial (Figura 5).

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, amorțeală sau stare de slăbiciune a picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare.

Figura 5



Gestionarea supradozajului și a sângerărilor^{1,2}

Supradozajul cu Apixaban Slavia poate crește riscul de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu, hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui agent de inversare pentru inhibitorii factorului Xa.

În studiile clinice controlate, Apixaban Slavia a fost administrat pe cale orală la subiecți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi, timp de 3 până la 7 zile (25 mg, de două ori pe zi, timp de 7 zile sau 50 mg, o dată pe zi, timp de 3 zile) nu a determinat reacții adverse semnificative clinic.

La subiecții sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de Apixaban Slavia a redus ASC medie cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut niciun efect asupra C_{max}. Timpul mediu de înjumătățire a scăzut de la 13,4 ore după administrarea Apixaban Slavia în monoterapie la 5,3 ore și la 4,9 ore când s-a administrat cărbune activat la 2 ore și, respectiv, 6 ore după administrarea Apixaban Slavia. Prin urmare, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul unei supradoze de Apixaban Slavia sau după ingestia accidentală a acestui produs.

În situațiile în care este necesară inversarea efectului anticoagulant din cauza sângerării necontrolate sau care pune viața în pericol, este disponibil medicamentul pentru inversarea factorului Xa. Administrarea de concentrate complexe de protrombină (PCC) sau de factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. La subiecții sănătoși, a fost evidentă inversarea efectelor farmacodinamice ale Apixaban Slavia, evaluate prin modificări ale testului de generare a trombinei, la sfârșitul perfuziei, iar valorile inițiale au fost obținute în decurs de 4 ore de la începerea unei perfuzii de 30 de minute de PCC care conține 4 factori de coagulare. Cu toate acestea, nu există experiență clinică cu utilizarea PCC care conțin 4 factori de coagulare pentru a opri sângerarea. la persoanele cărora li s-a administrat Apixaban Slavia. În prezent, nu există experiență cu utilizarea factorului VIIa recombinant la persoanele cărora li se administrează Apixaban Slavia. O doză suplimentară de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și doza ajustată în funcție de măsura în care sângerarea este redusă.

În funcție de disponibilitatea locală, trebuie luată în considerare consultarea unui expert în coagulare în caz de sângerare gravă.

După o doză orală unică de 5 mg Apixaban Slavia la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, hemodializa a redus ASC cu 14%. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie un tratament eficient pentru supradozajul cu Apixaban Slavia.

Utilizarea testelor de coagulare^{1,2}

Chiar dacă tratamentul cu Apixaban Slavia nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la Apixaban Slavia poate ajuta la luarea unei decizii clinice informate, de exemplu, în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență.

Timpul de protrombină (PT), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)

Modificările testelor de coagulare observate la doza terapeutică au fost mici, dar foarte variabile. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea farmacodinamică.

În testul de generare a trombinei, Apixaban Slavia a scăzut potențialul de trombină endogenă, o măsură a generării de trombină în plasma umană.

Evaluarea anti-factor Xa

Apixaban Slavia prezintă, de asemenea, activitate anti-factor Xa, evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-factor Xa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice efectuate la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogen Rotachrom® pentru heparină.

Activitatea anti-factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru apixaban. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa este aproximativ liniară într-un interval larg de valori de doze de apixaban. Rezultatele studiilor cu apixaban la copii și adolescenți indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și activitatea anti-factor Xa este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al Factorului Xa.

Tabelul 3 prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație la adulți. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și al EP sau prevenirea TVP și a EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime.

Tabelul 3

Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa				
	Apixaban Slavia Cmax (ng/ml)	Apixaban Slavia Cmin (ng/ml)	Apixaban activitatea maximă anti factor Xa (UI/ml)	Apixaban activitatea minimă anti factor Xa (UI/ml)
	Mediana [a 5-a; a 95-a percentilă]			
Prevenirea TEV: după o intervenție chirurgicală elective de înlocuire a șoldului sau a genunchiului				
2,5 mg de două ori pe zi	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale și a emboliei sistemice: FANV				
2,5 mg de două ori pe zi*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg de două ori pe zi	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP recurentă și PE				
2,5 mg de două ori pe zi	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg de două ori pe zi	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg de două ori pe zi	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*** Populația la care doza a fost ajustată pe baza a 2 din 3 criterii de reducere a dozei, așa cum se arată în Figura 2.**

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Apixaban Slavia (apixaban) către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4031 423 2419

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: adr@anm.ro

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/> www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP), Slavia Pharm SRL, la următoarele date de contact:

Slavia Pharm SRL

B-dul Theodor Pallady, nr. 44C,

Sectorul 3, cod poștal 032266, București, România

Tel: +4 021 304 63 91

E-mail: farmacovigilenta@slaviapharm.ro

Referințe

1. Slavia Pharm SRL, Rezumatul caracteristicilor produsului Apixaban Slavia 2,5 mg comprimate filmate
2. Slavia Pharm SRL, Rezumatul caracteristicilor produsului Apixaban Slavia 5 mg comprimate filmate
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;104:669–76.