

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea 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.

Apixaban Terapia (apixaban)

Ghidul medicului prescriptor

Acest Ghid al Medicului Prescriptor nu înlocuiește Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru APIXABAN TERAPIA. Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să consultați RCP-ul.

Acest material educațional este furnizat ca măsură suplimentară de reducere la minimum a riscului de apariție a sângerării asociată cu utilizarea Apixaban și pentru ghidarea profesioniștilor din domeniul sănătății în vederea gestionării aceluia risc.

Cuprins

Cuprins	3
Cardul de avertizare al pacientului.....	5
Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor (AIT) în antecedente, vârsta ≥ 75 de ani; hipertensiunea arterială; diabetul zaharat; insuficiența cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II) ^{1, 2}.....	6
Recomandări privind dozele	6
Reducerea dozei	6
Omiterea administrării unei doze	7
Pacienți adulți cu insuficiență renală.....	7
Pacienți adulți cu insuficiență hepatică	8
Pacienți supuși ablației prin cateter	8
Pacienți supuși procedurii de cardioversie.....	8
Indicație terapeutică pentru adulți: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), și prevenirea TVP și EP recurente la adulți^{1, 2}	9
Recomandări privind	9
Omiterea administrării unei doze	10
Pacienți adulți cu insuficiență renală.....	10
Pacienți adulți cu insuficiență hepatică	10
Pacienții adulți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară	11
Pacienții adulți cu neoplasm malign în evoluție	11
Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului¹	12
Recomandări privind dozele	12
Omiterea administrării unei doze	12
Pacienți adulți cu insuficiență renală.....	12
Pacienți adulți cu insuficiență hepatică	13
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}	13
Omiterea administrării unei doze.....	14
Pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală	14
Pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.....	14
Schimbarea tratamentului la și de la Apixaban Terapia^{1, 2}	14

Intervenții chirurgicale și proceduri invazive ^{1, 2, 3}	20
Întreruperea temporară a administrării medicamentului^{1, 2}	20
Anestezia sau puncția spinală/epidurală¹	20
Utilizarea testelor de coagulare^{1, 2}	22
I.....	Error! Bookmark not defined.
Referințe	24

Cardul de avertizare al pacientului

Un Card de avertizare al pacientului trebuie să îi fie furnizat fiecărui pacient căruia i se prescrie Apixaban Terapia 2,5 mg sau 5 mg, și importanța și consecințele terapiei anticoagulante trebuie să fie explicate. Cardul de avertizare al pacientului este inclus în interiorul tuturor ambalajelor de Apixaban Terapia împreună cu prospectul.

În mod specific, medicul prescriptor trebuie să discute cu pacienții despre importanța respectării tratamentului, despre semnele sau simptomele de sângerare și despre momentul în care să solicite asistența unui profesionist din domeniul sănătății.

Acest Card de avertizare al pacientului oferă informații profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la tratamentul anticoagulant și conține informații importante de contact pentru situații de urgență.

Pacientul sau îngrijitorii trebuie sfătuiți să poarte în permanență asupra lor Cardul de avertizare al pacientului și să-l arate oricărui profesionist din domeniul sănătății implicat în îngrijire. Trebuie să li se reamintească, de asemenea, despre necesitatea de a informa profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijire că ei urmează tratament cu Apixaban Terapia, în cazul în care este necesar să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive.

Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor (AIT) în antecedente, vârsta ≥ 75 de ani; hipertensiunea arterială; diabetul zaharat; insuficiența cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II))^{1, 2}

Recomandări de doze

Doza recomandată de apixaban 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



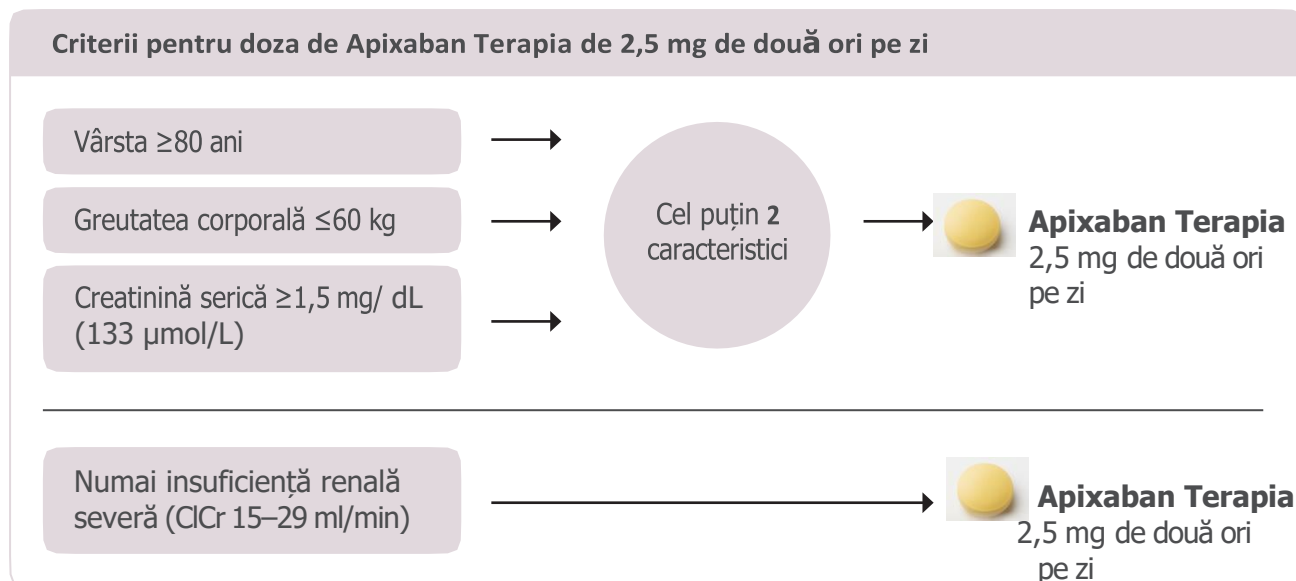
În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de apixaban pot fi zdrobite și dizolvate în apă, sau în soluție de glucoză 5% (G5W), sau în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de apixaban pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de apixaban zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Reducerea dozei

Doza recomandată de Apixaban Terapie este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi la pacienții cu FANV și cel puțin două dintre următoarele caracteristici: vârsta ≥ 80 de ani, greutatea corporală ≤ 60 kg sau creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) (Figura 2).

Pacienții adulți cu FANV și insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei [ClCr] 15 până la 29 ml/min) ar trebui să primească, de asemenea, apixaban 2,5 mg de două ori pe zi (Figura 2).

Figura 2



Omiterea administrării unei doze

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 adulți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Pacienți dializați	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență renală (ClCr < 15 ml/min)	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență renală severă (ClCr 15–29 ml/min)	Reducerea dozei la 2,5 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51–80 ml/min) sau moderată (ClCr 30–50 ml/min)	5 mg, de două ori pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei, cu excepția cazului în care pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei la 2,5 mg, de două ori pe zi, în funcție de vârstă, greutate corporală și/sau valoarea creatininei serice (a se vedea secțiunea privind Reducerea dozei)

Pacienți adulți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Tratamentul este contraindicat
Insuficiență hepatică severă	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa Child Pugh A sau B)	A se utiliza cu precauție Nu este necesară ajustarea dozelor

Înainte de inițierea tratamentului cu Apixaban Terapie, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST) > 2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5$ x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, apixaban trebuie utilizat cu precauție în această populație.

Pacienți supuși ablației prin cateter

Tratamentul cu Apixaban Terapie poate fi continuat la pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

Pacienți supuși procedurii de cardioversie

Tratamentul cu Apixaban Terapie poate fi început sau continuat la pacienții cu FANV care pot necesita cardioversie.

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb al atriului stâng utilizând o abordare ghidată imagistic (de exemplu, ecocardiografie transesofagiană (ETE) sau scanare prin tomografie computerizată (CT)) înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale stabilite. Pentru pacienții la care a fost detectat un tromb intracardiac în prealabil, trebuie urmate îndrumările medicale stabilite înainte de cardioversie.

Status pacient	Pacientul se califică pentru reducerea dozei?	Regim de doze
Inițierea tratamentului cu apixaban	Nu	5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2 zile și jumătate (5 doze individuale) înainte de cardioversie
	Da	2,5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2 zile și jumătate (5 doze individuale) înainte de cardioversie
Timp insuficient înainte de cardioversie pentru administrarea a 5 doze de apixaban	Nu	Doză de încărcare de 10 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, urmată de 5 mg de două ori pe zi
	Da	Doză de încărcare de 5 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, urmată de 2,5 mg de două ori pe zi

*Înainte de cardioversie, medicii trebuie să aibă în vedere verificarea prezenței trombilor ventriculari.

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei, înainte de cardioversie trebuie căutată confirmarea faptului că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului anticoagulant la pacienții supuși procedurii de cardioversie trebuie să țină seama de ghidul de recomandări.

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

Recomandări privind dozele

Doza recomandată de apixaban în tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg administrată pe cale orală, de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente.

Conform ghidurilor medicale în vigoare, tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă în vedere factorii de risc temporari (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare).

Doza recomandată de apixaban pentru prevenirea TVP și EP recurente este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul în care este indicată prevenirea TVP și EP recurente, administrarea dozei de 2,5 mg, de două ori pe zi, trebuie începută după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu apixaban 5 mg, de două ori pe zi, sau cu un alt anticoagulant, așa cum se indică în Figura 3.

Figura 3

SCHEMA DE DOZE	 DIMINEAȚA	 SEARA	DOZA ZILNICĂ
Tratamentul TVP acut sau EP (cel puțin 3 luni)			
Zilele 1–7: 10 mg de două ori pe zi →	5 mg 	5 mg 	20 mg
Începând cu ziua 8: → 5 mg de două ori pe zi	5 mg 	5 mg 	10 mg
Prevenirea TVP și/sau EP recurente după încheierea celor 6 luni de tratament anticoagulant			
2,5 mg de două ori pe zi →	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Durata tratamentului trebuie individualizată după evaluarea detaliată a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare.

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

Omiterea administrării unei doze

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 adulți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Pacienți dializați	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență renală (ClCr <15 ml/min)	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență renală severă (CrCl 15–29 ml/min)	A se utiliza cu precauție
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51–80 ml/min) sau moderată (ClCr 30–50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozei

Pacienți adulți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Tratamentul este contraindicat
Insuficiență hepatică severă	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa Child Pugh A sau B)	Se recomandă utilizarea cu precauție Nu este necesară ajustarea dozelor

Înainte de inițierea tratamentului cu apixaban, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice, ALT, AST > 2 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale ≥ 1.5 x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, apixaban trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Pacienții adulți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban Terapia nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau embolectomie pulmonară din moment ce siguranța și eficacitatea Apixaban Terapia nu au fost stabilite în aceste situații clinice.

Pacienții adulți cu neoplasm malign în evoluție

Pacienții cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolie venoasă, cât și pentru evenimente hemoragice.

Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor în raport cu riscurile.

Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului¹

Recomandări privind dozele

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi cu apă, cu sau fără alimente. Doza inițială trebuie administrată la 12 până la 24 de ore după intervenția chirurgicală.

Medicii trebuie să aibă în vedere beneficiile potențiale ale anticoagulării timpurii pentru profilaxia ETV, dar și riscurile de sângerare postoperatorie atunci când se ia decizia asupra momentului de administrare a medicamentului în cadrul acestui interval de timp.

În cazul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului, durata recomandată a tratamentului este de 32 până la 38 de zile.

În cazul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a genunchiului, durata recomandată a tratamentului este de 10 până la 14 zile.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de apixaban 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 pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de apixaban zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Omiterea administrării unei doze

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 adulți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Pacienți dializați	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență renală (ClCr <15 ml/min)	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență renală severă (ClCr 15–29 ml/min)	A se utiliza cu precauție
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51–80 ml/min) sau moderată (ClCr 30–50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozelor

Pacienți adulți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Tratamentul este contraindicat
Insuficiență hepatică severă	Nu se recomandă administrarea
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa Child Pugh A sau B)	Se recomandă utilizarea cu precauție Nu este necesară ajustarea dozelor

Înainte de inițierea tratamentului cu apixaban, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice, ALT, AST > 2 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5$ x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, apixaban trebuie utilizat cu precauție la această grupă 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}

Apixaban Terapia nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Recomandări privind dozele la copii și adolescenți

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

Doza recomandată de Apixaban Terapia se bazează pe greutatea pacientului (Tabelul 1). Doza trebuie ajustată în funcție de nivelul greutății corporale pe măsură ce tratamentul avansează.

Pentru greutatea care nu apar în tabelul cu schema de doze, nu se pot furniza recomandări de doze.

Pe baza ghidurilor de tratament pentru TEV la copii și adolescenți, durata totală a tratamentului trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și riscului de sângerare

		Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele zile	
Forma farmaceutică	Greutatea corporală	Doza	Doza maximă zilnică	Doza	Doza maximă zilnică
Comprimate filmate 2,5 mg și 5,0 mg	>35 kg	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Omiterea administrării unei doze

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.

Pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală

Conform datelor de la adulți și a datelor limitate de la pacienții copii și adolescenți, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală severă nu au fost studiați și, prin urmare, tratamentul cu apixaban nu este recomandat la acești pacienți. Pragurile pentru insuficiența renală severă în funcție de sex și vârstă postnatală sunt rezumate la pct. 5.2 Insuficiență renală din rezumatul caracteristicilor produsului.

Pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Înainte de începerea tratamentului cu apixaban, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Schimbarea tratamentului la și de la Apixaban Terapie^{1, 2}

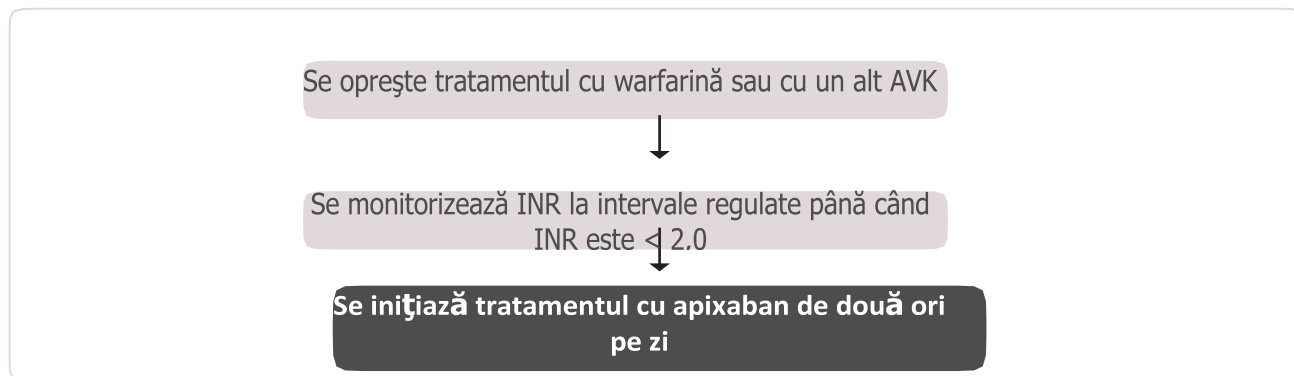
Schimbarea tratamentului de la anticoagulante parenterale la apixaban (și vice-versa) poate fi făcută la momentul următoarei doze programate.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la apixaban

La trecerea pacienților (adulți și copii și adolescenți) de la tratamentul cu AVK la apixaban, tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK trebuie oprit și tratamentul cu apixaban trebuie inițiat atunci când valoarea INR (*International Normalized Ratio*) (Raportul Internațional Normalizat) este < 2,0 (Figura 4).

Figura 4



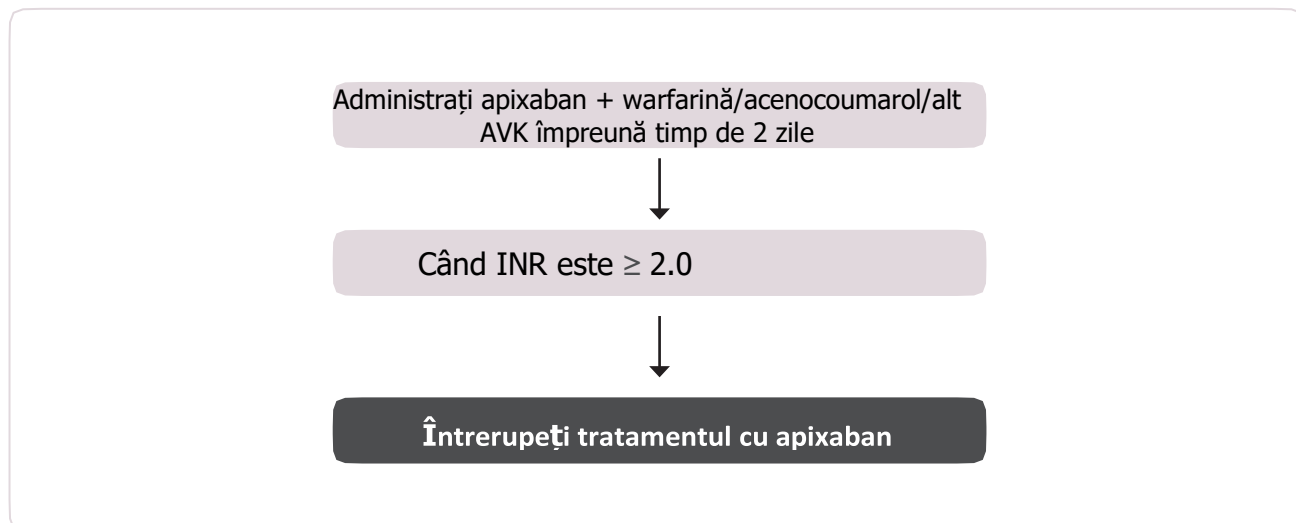
* Consultați recomandările de doze conform indicațiilor

Schimbarea tratamentului de la apixaban la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți.

La trecerea pacienților de la tratamentul cu apixaban la tratamentul cu AVK, continuați administrarea apixabanului pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu apixaban și cu AVK, obțineți valoarea INR înainte de următoarea doză programată de apixaban. Continuați administrarea concomitentă a tratamentului cu apixaban și cu AVK până când valoarea INR este $\geq 2,0$.

Figura 5



Grupe de pacienți care prezintă risc potențial mai mare de sângerare^{1, 2}

Câteva subgrupe de pacienți prezintă risc de sângerare crescut și trebuie **monitorizate atent** pentru depistarea semnelor și simptomelor complicațiilor hemoragice. Apixaban trebuie utilizat **cu precauție** în afecțiuni cu risc hemoragic crescut. Administrarea apixaban trebuie **întreruptă** dacă apare o hemoragie severă.

Leziune sau afecțiune considerată un factor de risc semnificativ de sângerare majoră și în care utilizarea este contraindicată

Aceasta include:

- Sângerare activă semnificativă clinic
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic
- Ulcer gastro-intestinal prezent sau recent
- Prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare
- Traumatisme recente cerebrale sau medulare
- Intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologică
- Hemoragie intracraniană recentă
- Varice esofagiene, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale, cunoscute sau suspectate

Interacțiuni cu alte medicamente care afectează hemostaza

Anticoagulante

- Heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (de exemplu, enoxaparină, dalteparină), derivați de heparină (de exemplu, fondaparinux)
- Anticoagulante orale (de exemplu, warfarină, rivaroxaban, dabigatran)

Din cauza unui risc crescut de sângerare, tratamentul concomitent cu apixaban și orice alt agent anticoagulant este contraindicat, cu excepția unor circumstanțe specifice de schimbare a terapiei anticoagulante, atunci când HNF este administrată în doze necesare pentru a menține un cateter venos central sau arterial deschis sau când HNF este administrată în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

Medicamente antiplachetare

- Utilizarea concomitentă a apixaban cu agenți antiplachetari crește riscul de sângerare
- Apixaban trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și/sau inhibitori P2Y12 (de exemplu, clopidogrel).
- Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfinpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu apixaban

Factori care pot crește expunerea la apixaban / crește concentrațiile plasmatice de apixaban

Insuficiență renală	<i>A se vedea secțiunile privind pacienții cu insuficiență renală la Recomandări de doze pentru fiecare indicație în parte</i> - Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu valori ale ClCr < 15 ml/min sau la pacienții dializați - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată Pacienți cu FANV - Pacienților cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la 29 ml/min) trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg, de două ori pe zi - Pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg, de două ori pe zi
Vârstnici	- Nu este necesară ajustarea dozei Pacienți cu FANV - Nu este necesară ajustarea dozei cu excepția situațiilor în care coexistă și alți factori
Adulți cu greutatea corporală mică ≤ 60 kg	- Nu este necesară ajustarea dozei Pacienți cu FANV - Nu este necesară ajustarea dozei cu excepția situațiilor în care coexistă și alți factori
Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici atât ai CYP3A4 și/sau inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)	Apixabanul nu este recomandat la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P, cum ar fi antimicoticele azolice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu, ritonavir)
Utilizarea concomitentă cu agenți care nu sunt considerați inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai glicoproteinei P (gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când este administrat concomitent cu, de exemplu, amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină și verapamil.

Factori care pot reduce expunerea la apixaban / reduce concentrațiile plasmatice de apixaban

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P

- Utilizarea concomitentă a apixaban cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai glicoproteinei P (gp-P) (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate duce la o reducere cu aproximativ 50% a expunerii la apixaban și trebuie folosită cu precauție.

Tratamentul TVP sau EP

- Apixaban nu trebuie utilizat

Intervenții chirurgicale și proceduri invazive ^{1, 2, 3}

Apixaban trebuie întrerupt înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau înainte de proceduri invazive (excluzând cardioversie sau ablație prin cateter) cu risc de sângerare (*a se vedea 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 în raport cu gradul de urgență al intervenției.

În cazul în care un pacient tratat cu apixaban necesită efectuarea unei proceduri electivă, cum este o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă asociată cu un risc de sângerare crescut, administrarea apixaban trebuie întreruptă pentru o perioadă suficientă de timp înainte efectuării procedurii pentru a reduce riscul de sângerare asociat tratamentului anticoagulant. Timpul de înjumătățire plasmatică al apixaban este de aproximativ 12 ore. Ținând cont de faptul că apixaban este un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea anticoagulantă a acestuia se va diminua într-un interval de 24 până la 48 de ore de la administrarea ultimei doze.

Întreruperea tratamentului cu apixaban înaintea unei intervenții chirurgicale electivă/proceduri invazive	
Risc de sângerare scăzut (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 prin hemostază mecanică simplă)	Cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală electivă sau de procedura invazivă
Risc de sângerare moderat sau crescut (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 o intervenție chirurgicală electivă sau de procedura invazivă

Întreruperea temporară a administrării medicamentului^{1, 2}

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixaban, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive, expune pacienții la risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reînceput cât mai repede posibil cu condiția ca starea clinică să o permită și după ce s-a stabilit o hemostază adecvată.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală¹

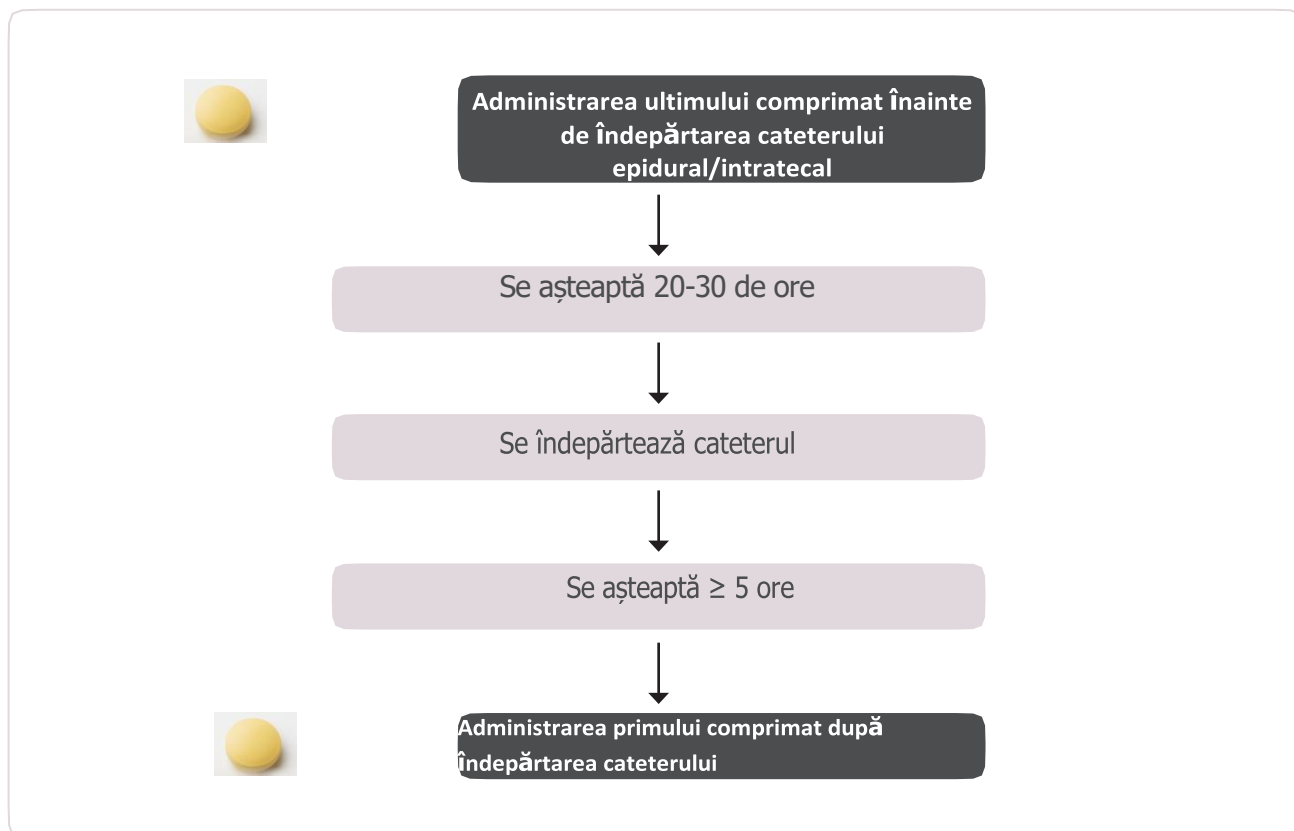
Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. După intervenția chirurgicală, cateterele epidurale sau intratecale montate trebuie să fie îndepărtate cu **cel puțin 5 ore** înainte de administrarea primei doze de apixaban.

Ghid pentru utilizarea apixaban la pacienții care au montate catetere epidurale sau intratecale

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban și montarea cateteterelor intratecale sau epidurale. În cazul în care există o asemenea necesitate și în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale apixaban, trebuie să existe un interval de **20 până la 30 de ore** (adică de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de apixaban și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi administrată la **cel puțin 5 ore** după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor anticoagulantelor, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, se recomandă precauție maximă atunci când apixaban se utilizează în prezența blocului neuroaxial (Figura 6).

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 se observă o afectare neurologică semnificativă, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare.

Figura 6



Nu sunt disponibile date cu privire la momentul plasării sau al îndepărtării cateterului neuraxial la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea apixaban și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune de scurtă durată.

Abordarea terapeutică a cazurilor de supradozaj și hemoragiilor^{1, 2}

Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului 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, administrarea orală de apixaban 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 relevante din punct de vedere clinic.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ariei de sub curbă (ASC) cu 50%, respectiv 27% și nu a avut impact asupra C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a scăzut de la 13,4 ore atunci când apixaban a fost administrat în monoterapie la 5,3 ore, respectiv 4,9 atunci când a fost administrat cărbune activat la 2, respectiv 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în gestionarea supradozajului sau în cazul ingestiei accidentale.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau sângerarea este necontrolată, este disponibil un agent de inversare pentru inhibitorii factorului Xa. Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durată de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienții cărora li se administrează apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

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

Hemodializa a scăzut ASC cu 14% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal, atunci când s-a administrat oral o singură doză de apixaban 5 mg. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de gestionare a supradozajului cu apixaban.

Utilizarea testelor de coagulare^{1, 2}

Chiar dacă tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la acest medicament poate ajuta la luarea unei decizii clinice, de exemplu, în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului).

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

La adulți, modificările observate la aceste teste de coagulare, la doze terapeutice așteptate, sunt mici și au o variabilitate mare. Acestea nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixaban.

La testul de generare a trombinei, apixaban a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Testele anti-factor Xa (FXa)

Apixaban demonstrează, de asemenea, activitate anti-factor Xa (AXA) 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 sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom® pentru Heparină. Activitatea anti-factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime la momentul la care apixabanul atinge concentrațiile plasmatice maxime. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa este aproximativ liniară într-un interval larg de doze de apixaban.

Tabelul de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație. La pacienții tratați cu apixaban pentru prevenirea ETV după intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului sau genunchiului, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,6 ori a concentrațiilor maxime până la concentrațiile minime. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor maxime până la concentrațiile minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și EP sau prevenirea TVP și EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor maxime până la concentrațiile minime.

Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa la adulți				
	apixaban C _{max} (ng/mL)	apixaban C _{min} (ng/mL)	activitatea anti- factor Xa a apixaban max (UI/mL)	activitatea anti- factor Xa a apixaban min (UI/mL)
	Mediana [a 5-a, a 95-a percentilă]			
Prevenirea ETV: intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau 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 accidentului vascular cerebral și 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 și EP recurente				
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]

* Doza ajustată a populației în funcție de prezența a cel puțin 2 din cele 3 criterii de reducere a dozei, așa cum se arată în Figura 3

Referințe

1. Apixaban Terapie 2.5 mg comprimate filmate – Rezumatul Caracteristicilor Produsului
2. Apixaban Terapie 5mg comprimate filmate – Rezumatul Caracteristicilor Produsului
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 (Intervenții chirurgicale și proceduri invazive la pacienții aflați în tratament pe termen lung cu anticoagulante orale directe: Inhibitori ai trombinei sau factorului Xa. Recomandările Grupului de Lucru privind hemostaza perioperatorie și ale Grupului de Studiu Francez privind tromboza și hemostaza. Arhivele Bolilor Cardiovasculare 2011; 104: 669 –676).

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Apixaban Terapie(apixaban), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/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: 021 316 34 97

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP) la următoarea adresă de e-mail: drugsafety.europe@sunpharma.com.

Apixaban Terapie® (apixaban) Ghidul Medicului
Prescriptor
Versiunea 1
Data Întocmirii: Iunie 2026

