



Apixaban Teva (apixaban)

Ghidul medicului prescriptor

Raportarea după punerea pe piață a reacțiilor adverse suspectate 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 nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru Apixaban Teva. Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru informații complete despre produs.

Versiunea digitală a Ghidului pentru medici este disponibilă pe <https://www.tevapharm.ro/>

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

CUPRINS

Card de alertă pentru pacient	3
Indicație terapeutică: Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți	
cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu cel puțin un factor de risc	3
Recomandări de doze	3
Reducerea dozei.....	4
Doza omisă.....	4
Pacienți cu insuficiență renală	4
Pacienți cu insuficiență hepatică.....	5
Pacienți supuși ablației cu cateter	5
Pacienți supuși cardioversiei.....	5
Indicație terapeutică: Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți.....	6
Recomandări de doze	6
Doza omisă.....	7
Pacienți cu insuficiență renală	7
Pacienți cu insuficiență hepatică.....	7
Pacienți cu EP care sunt instabili hemodinamic sau necesită tromboliza sau embolectomie pulmonară	7
Pacienți cu cancer activ.....	8
Indicație terapeutică: Prevenirea episoadelor de tromboembolism venos (TEV) la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală electivă de artroplastie de șold sau genunchi	8
Recomandări de doze	8
Doza omisă.....	8
Pacienți cu insuficiență renală	9
Pacienți cu insuficiență hepatică.....	9
Trecerea de la terapia anticoagulantă anterioară la Apixaban Teva și invers	9
Trecerea de la un antagonist al vitaminei K (AVK) la Apixaban Teva	9
Pacienți cu risc potențial de sângerare mai mare	10
Chirurgie și alte proceduri invazive	13
Întreruperea temporară a medicamentului.....	13
Rahianestezie/epidurală sau puncție lombară	13
Gestionarea supradozajului și a sângerărilor.....	14
Utilizarea testelor de coagulare	15
Apel la raportarea reacțiilor adverse.....	17
Referințe.....	17

Card de alertă pentru pacient

Orice pacient care primește Apixaban Teva 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 alertă pentru pacient este inclus în ambalajul Apixaban Teva 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 alertă 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 alertă 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 Teva.

Indicație terapeutică: 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 Teva 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 Teva 5 mg	Apixaban Teva 5 mg

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Apixaban Teva pot fi zdrobite și suspendate în apă sau glucoză 5% în apă (G5W) sau suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate oral imediat. Alternativ, comprimatele de Apixaban Teva pot fi zdrobite și suspendate în 60 ml apă sau G5W și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Suspensia în apă, G5W, suc de mere și piure de mere a comprimatelor zdrobite de Apixaban Teva este stabilă până la 4 ore.

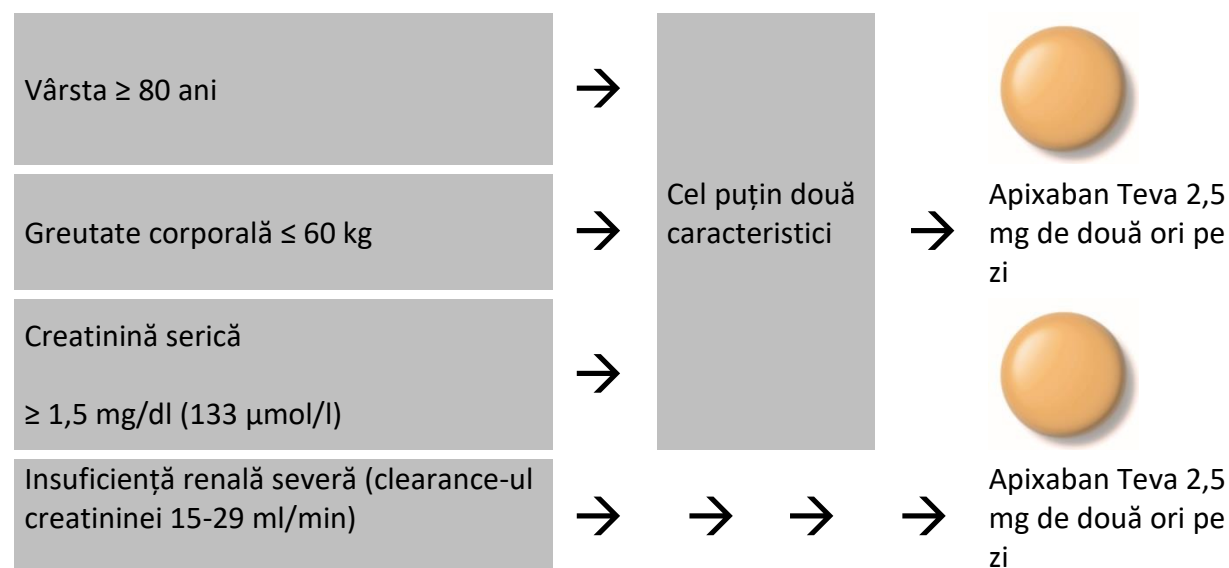
Reducerea dozei

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 Teva 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 Teva 2,5 mg de două ori pe zi (Figura 2).

Figura 2

Criterii pentru reducerea dozei de Apixaban Teva la 2,5 mg de două ori pe zi



Doza omisă

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să ia imediat Apixaban Teva, 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 un 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 Teva. 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 Teva 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 Teva.

Pacienți supuși cardioversiei

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) care necesită cardioversie, tratamentul cu Apixaban Teva 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 o reducere a dozei?	Regimul de doze
Începerea tratamentului cu Apixaban Teva	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 Teva	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 Teva 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: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți^{1,2}

Recomandări de doze

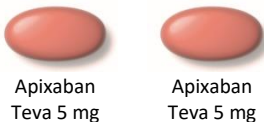
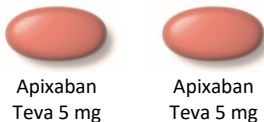
Doza recomandată de Apixaban Teva pentru tratamentul TVP acute și PE este de 10 mg, administrată oral, de două ori pe zi, în primele 7 zile, urmată de 5 mg, administrată oral, de două ori pe zi cu apă, cu sau fără alimente.

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 Teva 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 Teva 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 Teva 5 mg Apixaban Teva 5 mg	 Apixaban Teva 5 mg Apixaban Teva 5 mg	20 mg
Începând din a 8-a zi → 5 mg de două ori pe zi	 Apixaban Teva 5 mg	 Apixaban Teva 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 Teva 2,5 mg	 Apixaban Teva 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 Teva pot fi zdrobite și suspendate în apă sau glucoză 5% în apă (G5W) sau suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate oral imediat. Alternativ, comprimatele de Apixaban Teva pot fi zdrobite și suspendate în 60 ml apă sau G5W și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Suspensia în apă, G5W, suc de mere sau piure de mere a comprimatelor zdrobite de Apixaban Teva este stabilă până la 4 ore.

Doza omisă

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să ia imediat Apixaban Teva, 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 un 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 Teva. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice ALT, AST > 2 x LSN (limita superioară a valorilor normale) sau bilirubina totală ≥ 1,5 x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Apixaban Teva trebuie utilizat cu prudență la această populație de pacienți.

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

La pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau care pot suferi tromboliză sau embolectomie, nu se recomandă utilizarea Apixaban Teva 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: Prevenirea episoadelor de tromboembolism venos (TEV) la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală electivă de artroplastie de șold sau genunchi¹

Recomandări de doze

Doza recomandată de Apixaban Teva 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 anticoagulării 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 Apixaban Teva pot fi zdrobite și suspendate în apă sau glucoză 5% în apă (G5W) sau suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate oral imediat. Alternativ, comprimatele de Apixaban Teva pot fi zdrobite și suspendate în 60 ml apă sau G5W și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Suspensia în apă, G5W, suc de mere sau piure de mere a comprimatelor zdrobite de Apixaban Teva este stabilă până la 4 ore.

Doza omisă

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să ia imediat Apixaban Teva, 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 un 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 Teva. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice ALT, AST > 2 x LSN (limita superioară a valorilor normale) sau bilirubina totală $\geq 1,5 \times$ LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Apixaban Teva trebuie utilizat cu prudență la această populație de pacienți.

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

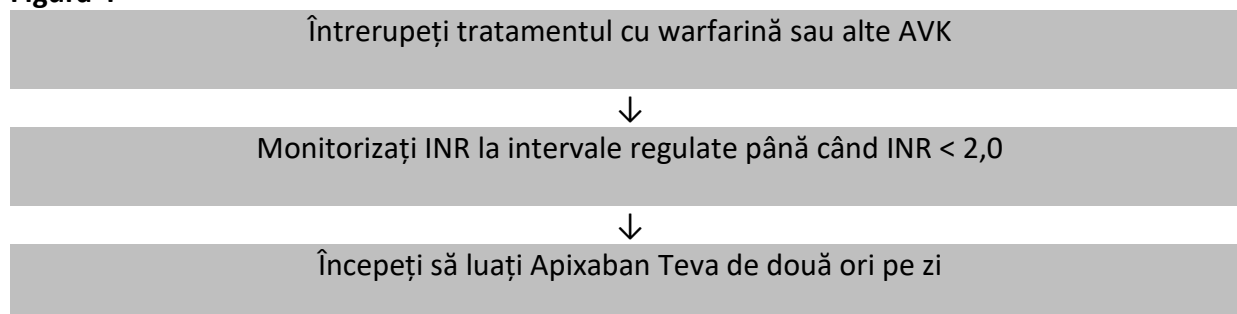
Trecerea de la anticoagulantele parenterale la Apixaban Teva (și invers) se poate face la următoarea doză programată.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

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

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

Figura 4



Trecerea de la Apixaban Teva la un antagonist al vitaminei K

La trecerea pacienților de la terapia cu Apixaban Teva la terapia AVK, tratamentul cu Apixaban Teva trebuie să continue cel puțin 2 zile după începerea tratamentului cu AVK. După două zile de administrare concomitentă de Apixaban Teva și un AVK, INR-ul trebuie determinat înainte de următoarea doză programată de Apixaban Teva. Se continuă administrarea concomitentă de Apixaban Teva 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 Teva trebuie utilizat cu prudență în afecțiunile cu risc crescut de sângerare. Administrarea Apixaban Teva trebuie întreruptă dacă apare sângerare severă.

O leziune sau o afecțiune asociată cu un risc de sângerare gravă	
Aceasta include: • 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 • Operații recente pe creier, coloana vertebrală sau ochi • Sângerări intracraniene recente • Varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare severe la nivelul măduvei spinării sau creierului	Situații în care Apixaban Teva este contraindicat
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 riscului crescut de sângerare, utilizarea concomitentă a Apixaban Teva 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
Inhibitori ai agregării plachetare, ISRS/IRSN/AINS	Utilizarea concomitentă a Apixaban Teva cu agenți antiplachetari crește riscul de sângerare. Apixaban Teva trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrină (SNRI), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), precum acid acetilsalicilic (ASA) și/sau inhibitori P2Y12 (de exemplu, clopidogrel). Experiența cu utilizarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (de exemplu, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfinpirazonă) sau trombolitice este limitată. Deoarece aceste medicamente cresc riscul de sângerare, utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu Apixaban Teva nu este recomandată.
Factori care pot crește expunerea la Apixaban Teva / concentrațiile plasmatice de Apixaban Teva	
Insuficiență renală	<i>Vezi paragrafele referitoare la pacienții cu insuficiență renală în secțiunea de recomandări de doze pentru fiecare indicație</i> • 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

	Pacienții cu NVA - Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) trebuie să primească o doză redusă de Apixaban Teva 2,5 mg de două ori pe zi. - Pacienți 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 Teva 2,5 mg de două ori pe zi
Pacienți vârstnici	Nu este necesară ajustarea dozei Pacienții cu NVA Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă sunt implicați alți factori
Greutate corporală ≤ 60 kg	Nu este necesară ajustarea dozei Pacienții cu NVA Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă sunt implicați alți factori
Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp	Utilizarea concomitentă a Apixaban Teva 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 Teva atunci când este administrat concomitent cu substanțe active precum amiodarona, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină și verapamil.
Factori care pot reduce expunerea la Apixaban Teva / concentrațiile plasmatice de Apixaban Teva	
Utilizarea concomitentă cu inducitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp	Utilizarea concomitentă a Apixaban Teva cu inducitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate duce la o scădere de ~50% a expunerii la Apixaban Teva și trebuie făcută cu prudență.

	Tratamentul TVP sau EP • Utilizarea Apixaban Teva nu este recomandată
--	--

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

Tratamentul cu Apixaban Teva 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 intervenția chirurgicală sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie manifestată prudență și trebuie luat în considerare riscul crescut de sângerare. Riscul de sângerare trebuie cântărit în funcție de urgența procedurii chirurgicale.

Când un pacient care este tratat cu Apixaban Teva necesită o procedură elective, cum ar fi o intervenție chirurgicală sau alte proceduri invazive cu un risc crescut de sângerare, administrarea Apixaban Teva trebuie întreruptă cu suficient timp înainte de procedură pentru a reduce la minimum riscul de sângerare asociat cu utilizarea medicamentului anticoagulant. Timpul de înjumătățire al Apixaban Teva este de aproximativ 12 ore. Având în vedere că Apixaban Teva este un inhibitor reversibil al factorului Xa, efectul său anticoagulant ar trebui să dispară în 24-48 de ore de la ultima doză.

Întreruperea tratamentului cu Apixaban Teva înainte de o intervenție chirurgicală elective/procedură invazivă	
Risc scăzut de sângerare (inclusiv intervenții în care sângerarea, dacă apare, va fi minimă, nu va apărea într-o zonă critică și/sau va fi gestionată cu metode simple de hemostază mecanică)	Cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală elective sau alte proceduri invazive
Risc moderat sau ridicat de sângerare (se aplică și intervențiilor în care nu poate fi exclusă posibilitatea de sângerare semnificativă 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 Teva, din cauza sângerării active, a intervențiilor chirurgicale elective sau a procedurilor invazive îi expune pe pacienți la un risc crescut de tromboză. Întârzierile tratamentului trebuie evitate, iar dacă tratamentul cu Apixaban Teva trebuie întrerupt temporar din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil, cu condiția ca situația clinică să o permită și să se fi obținut o hemostază suficientă.

Anestezie rahidiană/epidurală sau puncție lombară¹

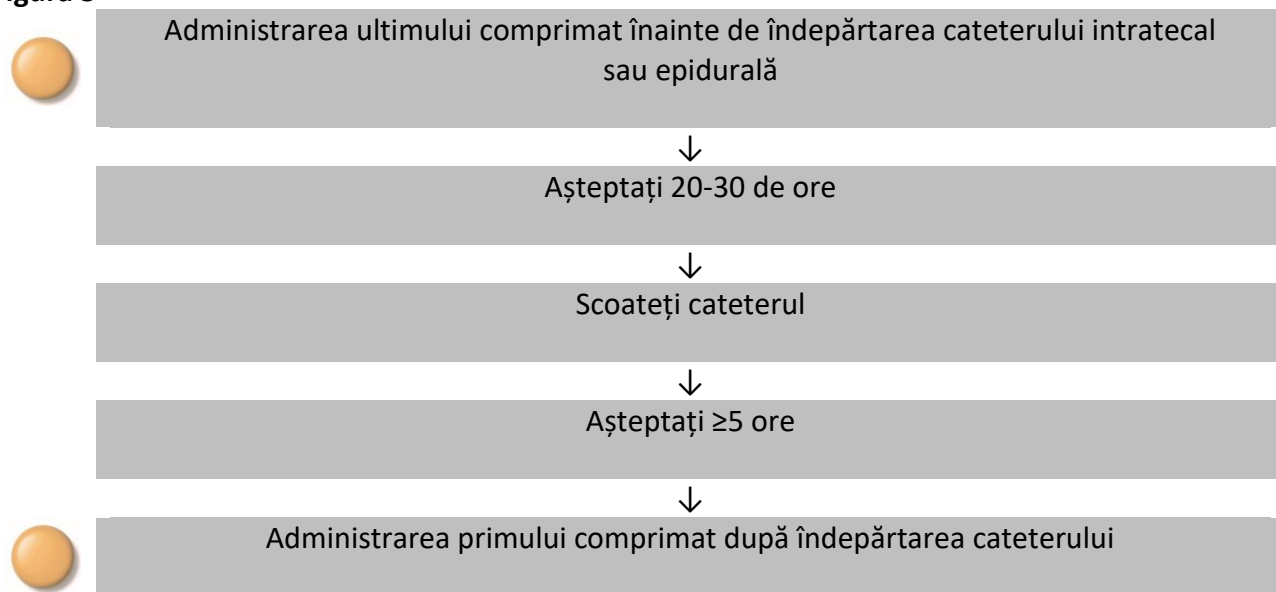
După anestezie centrală (rahidiană/epidurală) sau puncție spinală/epidurală, pacienții cărora li se administrează anticoagulante pentru prevenirea tromboembolismului sunt expuși riscului de a dezvolta un hematom subarahnoid sau epidural, care poate duce la paralizie pe termen lung sau permanent. Cateterele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

Utilizarea Apixaban Teva la pacienții cu cateter intratecal sau epidural permanent

Nu există experiență clinică cu Apixaban Teva la pacienții cu cateter intratecal sau epidural permanent. Dacă este necesar și pe baza datelor privind farmacocinetica Apixaban Teva, trebuie să treacă **20-30 de ore** între ultima doză de Apixaban Teva și îndepărtarea cateterului (adică de 2 ori timpul de înjumătățire al medicamentului). Sari peste cel puțin o doză înainte de a scoate cateterul. Următoarea doză de Apixaban Teva nu trebuie administrată decât după **cel puțin 5 ore** după îndepărtarea cateterului. Ca în cazul tuturor anticoagulantelor, experiența cu blocarea centrală este limitată, prin urmare se recomandă prudență atunci când se utilizează Apixaban Teva în prezența blocajului central (Figura 5).

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de tulburări neurologice (de exemplu, amorteală sau slăbiciune la nivelul extremităților inferioare, disfuncție intestinală sau a vezicii urinare). În cazul afecțiunilor neurologice sunt necesare diagnosticare și tratament urgent.

Figura 5



Gestionarea supradozajului și a sângerărilor^{1,2}

Supradozajul cu Apixaban Teva poate crește riscul de sângerare. Dacă apar complicații de sângerare, tratamentul trebuie întrerupt și locurile de sângerare localizate. Trebuie luat în considerare un tratament adecvat, de exemplu hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau medicație pentru inversarea factorului Xa.

În studiile clinice controlate, Apixaban Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva. Prin urmare, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul unei supradoze de Apixaban Teva 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 Teva, 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 sa administrat Apixaban Teva. În prezent, nu există experiență cu utilizarea factorului VIIa recombinant la persoanele cărora li se administrează Apixaban Teva. 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 Teva 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 Teva.

Utilizarea testelor de coagulare^{1,2}

Utilizarea Apixaban Teva nu necesită monitorizare clinică de rutină, totuși un test cantitativ calibrat anti-Xa poate fi util în circumstanțe excepționale unde cunoașterea expunerii la Apixaban Teva vă poate ajuta să luați decizii clinice, cum ar fi supradozajul și intervenția chirurgicală 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 studii nu sunt recomandate pentru evaluarea farmacodinamică.

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

Evaluare anti-Xa

Apixaban Teva prezintă, de asemenea, activitate anti-Xa, așa cum este indicat de o scădere a activității enzimei factor Xa în kitul comercial multiplu anti-Xa, totuși rezultatele variază de la kit la kit. Datele din studiile clinice sunt disponibile numai pentru testul cromogen heparină Rotachrom. Activitatea anti-Xa arată o relație strânsă, directă, liniară cu concentrația de Apixaban Teva în plasmă, atingând valoarea maximă momentul concentrației plasmatice maxime de Apixaban Teva. Relația dintre concentrațiile plasmatice de Apixaban Teva și activitatea anti-Xa este aproximativ liniară pe o gamă largă de doze de Apixaban Teva.

Tabelul 1 arată expunerea previzionată la medicament, măsurată prin Cmax și Cmin (exprimate în ng/mL) și potențarea inhibării factorului Xa la starea de echilibru, în funcție de indicație și doze. La pacienții care iau Apixaban Teva pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de înlocuire a șoldului sau a genunchiului, rezultatele arată o diferență de aproximativ 1,6 ori între concentrațiile maxime și minime. La pacienții cu FANV care iau Apixaban Teva pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele arată o fluctuație de mai puțin de 1,7 ori a concentrațiilor maxime și minime. La pacienții care iau apixaban pentru tratamentul TVP și EP sau pentru prevenirea TVP și EP recurentă, rezultatele demonstrează o fluctuație de mai puțin de 2,2 ori a nivelurilor de la vârf la cel minim..

La pacienții care iau Apixaban Teva pentru tratamentul TVP și EP sau pentru prevenirea TVP și EP recurentă, rezultatele arată o diferență de 2,2 ori între concentrațiile maxime și minime.

Tabelul 1

Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa				
	Apixaban Teva Cmax (ng/ml)	Apixaban Teva 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 electivă 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 în 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 Teva 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: +4 021 317 11 10

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 locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP), Teva Pharmaceuticals S.R.L., la următoarele date de contact:

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 9, Sector 5, București, România.

Tel: +4021.230.65.24

Fax: +4021. 230.65.23

E-mail: safety.romania@teva-romania.ro

Referințe

1. Teva Pharmaceuticals S.R.L., Rezumatul caracteristicilor produsului Apixaban Teva 2,5 mg comprimate filmate
2. Teva Pharmaceuticals S.R.L., Rezumatul caracteristicilor produsului Apixaban Teva 5 mg comprimate filmate
3. Chirurgie și proceduri invazive la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu anticoagulante orale directe: inhibitori de trombină sau factor-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