

Lyxaro (apixaban)

Ghidul medicului prescriptor

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) Lyxaro. 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 Lyxaro și pentru ghidarea profesioniștilor din domeniul sănătății în vederea gestionării aceluia risc.

Această broșură a fost realizată de DAPP (deținătorul autorizației de punere pe piață) Antibiotice SA.

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.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Lyxaro (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 următoarele date de contact:

Antibiotice SA

Adresa Str. Valea Lupului nr 1 , Iasi , Romania

Telefon: +40 372 065 263

Fax: +40 372 065 633

E-mail: farmacovigilenta@antibiotice.ro

Cuprins

| | |
|---|-----------|
| Card de avertizare al pacientului | 3 |
| Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) care prezintă unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă \geq 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II)..... | 4 |
| Recomandări privind dozele | 4 |
| Reducerea dozei | 4 |
| Omiterea administrării unei doze | 5 |
| Pacienți adulți cu insuficiență renală | 5 |
| Pacienți adulți cu insuficiență hepatică | 5 |
| Pacienți adulți supuși ablației prin cateter | 6 |
| Pacienți adulți supuși procedurii de cardioversie | 6 |
| Indicație terapeutică pentru adulți: Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți | 7 |
| Recomandări privind dozele | 7 |
| Omiterea administrării unei doze | 7 |
| Pacienți adulți cu insuficiență renală | 8 |
| Pacienți adulți cu insuficiență hepatică | 8 |
| Pacienții adulți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți adulți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară | 8 |
| Pacienții adulți cu neoplasm malign în evoluție | 8 |
| Indicație terapeutică pentru adulți: Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului | 9 |
| Recomandări privind dozele | 9 |
| Omiterea administrării unei doze | 9 |
| Pacienți adulți cu insuficiență renală | 9 |
| Pacienți adulți cu insuficiență hepatică | 10 |
| Indicație terapeutică pentru copii și adolescenți: Tratatamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani | 11 |
| Recomandări privind dozele | 11 |
| Omiterea administrării unei doze | 11 |
| Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală | 11 |
| Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică | 11 |
| Schimbarea tratamentului la și de la Lyxaro | 12 |
| Grupe de pacienți care prezintă risc potențial mai mare de sângerare | 12 |
| Intervenții chirurgicale și proceduri invazive | 15 |
| Întreruperea temporară a administrării medicamentului..... | 15 |
| Anestezia sau puncția spinală/epidurală | 15 |
| Abordarea terapeutică a cazurilor de supradozaj și hemoragiilor | 16 |
| Utilizarea testelor de coagulare | 17 |
| Referințe | 19 |

Card de avertizare al pacientului

Un card de avertizare al pacientului trebuie înmânat fiecărui pacient căruia i se prescrie Lyxaro; totodată, acestuia i se vor explica importanța și consecințele terapiei anticoagulante. Cardul de avertizare al pacientului este atașat ambalajelor de Lyxaro (comprimate filmate de 2,5 mg și 5 mg).

În mod specific, medicul va discuta cu pacienții sau îngrijitorii despre importanța respectării tratamentului, despre semnele sau simptomele de sângerare și despre momentul în care să solicite asistență 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, utile în 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 Lyxaro, 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 pacienți 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 privind dozele

Doza recomandată de LYXARO 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 Lyxaro 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 Lyxaro pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Lyxaro 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 Lyxaro 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).

La pacienții adulți cu FANV și insuficiență renală severă [clearance-ul creatininei (ClCr) 15 - 29ml/min], pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, pacienților trebuie să li se administreze doza redusă de Lyxaro 2,5 mg, de două ori pe zi (Figura 2).

Figura 2

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

| | | | |
|--|--------|----------------------------|---|
| Vârsta ≥ 80 ani | → | Cel puțin 2 caracteristici |  Lyxaro 2,5 mg de 2 ori pe zi |
| Greutatea corporală ≤ 60 kg | → | | |
| Creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) | → | | |
| Insuficiență renală severă (ClCr 15 până la 29 ml/min) | -----→ | |  Lyxaro 2,5 mg de 2 ori pe zi |

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 până la 29 ml/min) | Reducerea dozei la 2,5 mg, de două ori pe zi |
| Insuficiență renală ușoară (ClCr 51 până la 80 ml/min) sau moderată (ClCr 30 până la 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 (vezi secțiunea <i>Reducerea dozei pentru adulți</i>) |

Pacienți adulți cu insuficiență hepatică

| Insuficiență hepatică | |
|--|--|
| Boală hepatică asociată cu 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 Lyxaro, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alaninaminotransferază (ALT), aspartataminotransferază (AST) > 2x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau cu valori ale bilirubinei totale \geq 15x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Lyxaro trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Pacienți adulți supuși ablației prin cateter

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

Pacienți adulți supuși procedurii de cardioversie

Tratamentul cu Lyxaro poate fi început sau continuat la pacienții adulți 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 îndrumări medicale stabilite înainte de cardioversie.

| Status pacient | Pacientul se califică pentru reducerea dozei? | Regim de doze |
|---|---|--|
| Inițierea tratamentului cu Lyxaro | 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 până la cardioversie* pentru a putea fi administrat regimul de doze așteptat de 5 doze unice de Lyxaro de două ori pe zi pe timp de 2,5 zile | 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 Lyxaro 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), prevenirea TVP și EP recurente la adulți^{1,2}

Recomandări privind dozele

Doza recomandată de Lyxaro 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, 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 Lyxaro 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 Lyxaro 5 mg, de două ori pe zi, sau cu un alt anticoagulant, așa cum se indică în Figura 3.

Figura 3

| Mod de administrare | 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 | 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 întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Lyxaro 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 Lyxaro pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Lyxaro 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 până la 29 ml/min) | Se utilizează cu precauție |
| Insuficiență renală ușoară (ClCr 51 până la 80 ml/min) sau moderată (ClCr 30 până la 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 Lyxaro, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice, ALT, AST > 2x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale \geq 15x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Lyxaro trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

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

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

Pacienții adulți cu neoplasm malign în evoluție

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

Atunci când Lyxaro este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri.

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 Lyxaro 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 riscul 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 artroplastie a șoldului durata recomandată a tratamentului este de 32 până la 38 de zile.

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

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Lyxaro 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 Lyxaro pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Lyxaro 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 până la 29 ml/min) | Se utilizează cu precauție |
| Insuficiență renală ușoară (ClCr 51 până la 80 ml/min) sau moderată (ClCr 30 până la 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 Lyxaro, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice, ALT, AST > 2x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5x$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Lyxaro 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}

Lyxaro 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

Tratamentul cu Lyxaro 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.

Doza recomandată de Lyxaro la copii și adolescenți cu greutatea \geq 35 kilograme (kg) este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabel

| Recomandări privind dozele de Lyxaro pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți, în funcție de greutatea în kg | | | | |
|---|-------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| | Zilele 1-7 | | Ziua 8 și următoarele | |
| Greutatea corporală | Schema de administrare | Doza maximă zilnică | Schema de administrare | Doza maximă zilnică |
| > 35 kg | 10 mg de două ori pe zi | 20 mg | 5 mg de două ori pe zi | 10 mg |

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

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 copii și adolescenți cu insuficiență renală

Pe baza 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. Lyxaro nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Lyxaro, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Schimbarea tratamentului la și de la Lyxaro^{1,2}

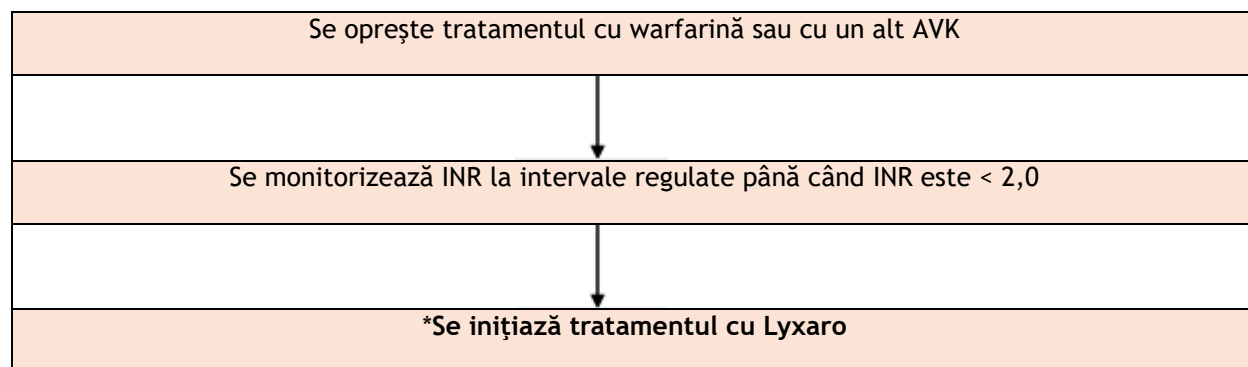
Schimbarea tratamentului de la anticoagulante parenterale la Lyxaro (și invers) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

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

La trecerea pacienților (adulți și copii și adolescenți) de la tratamentul cu AVK la Lyxaro, trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Lyxaro atunci când valoarea INR (international normalized ratio) este $< 2,0$ (Figura 4).

Figura 4



* Consultați recomandările de doze conform indicațiilor

Schimbarea tratamentului de la Lyxaro la AVK

La trecerea pacienților adulți de la tratamentul cu Lyxaro la tratamentul cu AVK, administrarea Lyxaro trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Lyxaro și cu AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză programată de Lyxaro. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Lyxaro și cu AVK trebuie continuată până când valoarea INR este $\geq 2,0$.

Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți.

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. Lyxaro trebuie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc hemoragic crescut. Administrarea Lyxaro trebuie întreruptă dacă apare o hemoragie severă.

Leziune sau afecțiune considerată un factor de risc semnificativ de sângerare majoră

| | |
|--|--|
| Aceasta include: <ul style="list-style-type: none"> • 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 | Situații în care Lyxaro este contraindicat |
|--|--|

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 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, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale, cunoscute sau suspectate | |
|--|--|

Interacțiuni cu alte medicamente care afectează hemostaza

| | |
|---|---|
| <p>Anticoagulante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (de exemplu, enoxaparină, dalteparină), derivate de heparină (de exemplu, fondaparinux) • Anticoagulante orale, de exemplu, warfarină, rivaroxaban, dabigatran | <p>Din cauza riscului crescut de sângerare, tratamentul concomitent cu Lyxaro și orice alt medicament anticoagulant este contraindicat, cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, când se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.</p> |
| <p>Medicamente antiplachetare</p> | <p>Utilizarea concomitentă a Lyxaro cu medicamente antiplachetare crește riscul de sângerare.</p> <p>Lyxaro 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 ex, clopidogrel).</p> <p>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 Lyxaro.</p> |

Factori care pot crește expunerea la Lyxaro/concentrațiile plasmatiche de Lyxaro

| | |
|----------------------------|--|
| <p>Insuficiență renală</p> | <p><i>Vezi secțiunile privind pacienții cu insuficiență renală de la Recomandări privind dozele, pentru fiecare indicație în parte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu valori ale CICr < 15 ml/min sau la pacienții dializați • Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată <p>Pacienți cu FANV</p> |
|----------------------------|--|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Pacienților cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la 29 ml/min) trebuie să li se administreze doza mai mică de Lyxaro, de 2,5 mg, de două ori pe zi • Pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de Lyxaro, de 2,5 mg, de două ori pe zi |
| Vârstnici | <p>Nu este necesară ajustarea dozei</p> <p>Pacienți cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu este necesară ajustarea dozei cu excepția situațiilor în care coexistă și alți factori |
| Adulți cu greutatea corporală mică ≤ 60 kg | <p>Nu este necesară ajustarea dozei</p> <p>Pacienți cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu este necesară ajustarea dozei cu excepția situațiilor în care coexistă și alți factori |
| Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și glicoproteinei P (gp-P) | Utilizarea Lyxaro nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu, de exemplu, antimicotice azolice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir) |
| Utilizarea concomitentă cu medicamente care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și gp-P | Nu este necesară ajustarea dozei de Lyxaro în cazul administrării concomitente cu medicamente, precum amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină și verapamil |

Factori care pot scădea expunerea la Lyxaro/concentrațiile plasmatice de Lyxaro

| | |
|--|--|
| Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P | <p>Utilizarea concomitentă a Lyxaro cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la Lyxaro și trebuie utilizat cu precauție</p> <p>Tratamentul TVP sau EP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lyxaro nu trebuie utilizat |
|--|--|

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

Lyxaro trebuie întrerupt înainte de o intervenție chirurgicală elective sau înainte de proceduri invazive (excluzând cardioversie sau ablație prin cateter) cu risc de sângerare (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.

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

Tabel

| Întreruperea tratamentului cu Lyxaro înaintea unei intervenții chirurgicale elective/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) | Cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală elective 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 elective sau înainte de procedura invazivă |

Întreruperea temporară a administrării medicamentului^{1,2}

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a Lyxaro, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale elective sau a procedurilor invazive, expune pacienții la risc crescut de tromboză.

Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu Lyxaro trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil cu condiția ca starea clinică să o permită și după ce s-a restabilit o hemostază adecvată.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală^{1,2}

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 trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de Lyxaro.

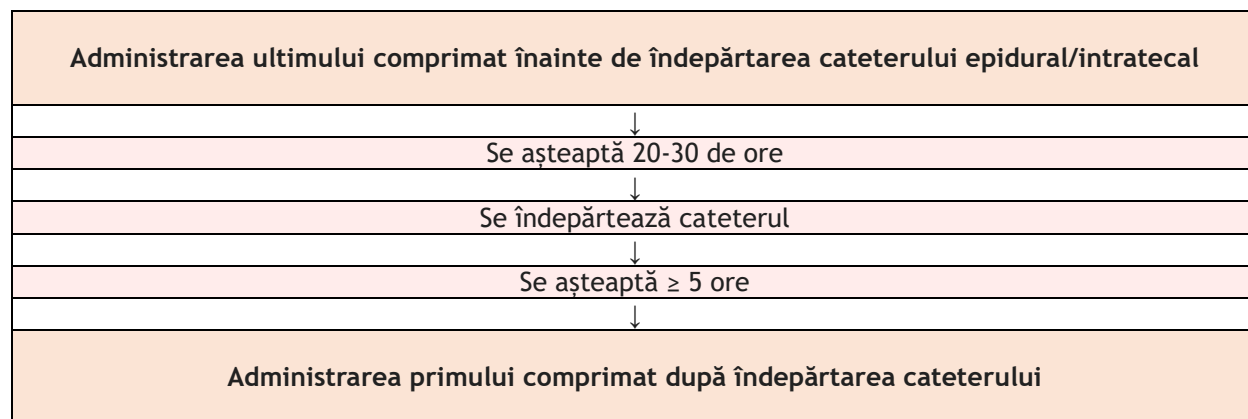
Ghid pentru utilizarea Lyxaro la pacienții care au montate catetere epidurale sau intratecale

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban și montarea cateterelor 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 20-30 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 noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, se recomandă precauție maximă atunci când apixaban 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



Nu sunt disponibile date cu privire la momentul plasării sau al îndepărtării cateterului neuraxial la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu Lyxaro.

În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea Lyxaro și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune de scurtă durată.

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

Supradozajul cu Lyxaro 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 adulți 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 la administrarea izolată a apixaban la 5,3 ore, respectiv 4,9 ore la administrarea de cărbune activat la 2, respectiv 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în managementul supradozajului cu apixaban sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagularii din cauza sângerării care pune viața în pericol sau sângerarea este necontrolată, este disponibil pentru adulți un agent de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (adexanet alfa). 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 pacienți care primesc apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu a fost stabilit la copii și adolescenți un agent specific pentru corectare (adexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al Lyxaro (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru adexanet alfa). Pot fi avute în vedere și transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant.

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

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 Lyxaro 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 Lyxaro poate ajuta la luarea unei decizii clinice informate, de exemplu, în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență.

Timul 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. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale Lyxaro. La testul de generare a trombinei, Lyxaro a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Testele anti-factor Xa (FXa)

Lyxaro 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 la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom pentru heparină. AXA evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate cu concentrațiile plasmatice ale Lyxaro, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru Lyxaro. Relația dintre concentrația plasmatică a Lyxaro și AXA este aproximativ liniară într-un interval larg de doze de Lyxaro.

Tabelul de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și AXA pentru fiecare indicație la adulți.

La pacienții tratați cu Lyxaro pentru prevenirea ETV după intervenții chirurgicale de artroplastie 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 tratați cu Lyxaro 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 Lyxaro 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.

Tabel

| Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa la adulți | | | | |
|--|---------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| | Cmax (ng/ml) | Cmin (ng/ml) | AXA max (UI/ml) | AXA min (UI/ml) |
| Mediana [a 5-a, a 95-a percentilă] | | | | |
| Prevenirea ETV: intervenții chirurgicale 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] |

* Populația la care doza a fost ajustată în funcție de prezența a cel puțin 2 din cele 3 criterii de reducere a dozei, așa cum se arată în Figura 2.

Referințe

1. Antibiotice SA. Rezumatul caracteristicilor produsului Lyxaro 2,5 mg comprimate filmate;
2. Antibiotice SA. Rezumatul caracteristicilor produsului Lyxaro 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.