Banxiol (apixaban) Ghidul medicului prescriptor

Acest material educațional conține informații importante despre siguranța INN-apixaban (Denumirea Comună Internațională - DCI) și recomandări pentru reducerea la minimum a riscului

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea produsului medicamentos este importantă. Ea permite monitorizarea în continuare a balanței beneficii/riscuri a produsului medicamentos. Personalul medical trebuie să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportaţi orice reacţie adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Banxiol (apixaban), către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secţiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacţie adversă.

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
Fax: +4 0213 163 497
E-mail: adr@anm.ro
Raportare online: https://adr.anm.ro/
Website: www.anm.ro

Totodată, reacţiile adverse suspectate se pot raporta şi către reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, la următoarele date de contact: pv.romania@viatris.com.

Versiune aprobată de ANMDMR în decembrie 2025

VIATRIS

Acest material educațional conține informații despre:

1. Cardul de alertă al pacientului
2. Utilizarea apixabanului în indicația terapeutică de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc
3. Utilizarea apixabanului în indicația terapeutică de tratament al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți
4. Utilizarea apixabanului în indicația terapeutică de prevenire a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care au efectuat o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului
5. Tranziția la sau de la tratamentul cu apixaban
6. Populațiile cu risc potențial mai mare de sângerare
7. Intervenții chirurgicale și proceduri invazive
8. Întreruperea temporară a tratamentului
9. Anestezia sau puncția spinală/epidurală
10. Managementul supradozei și al hemoragiei
11. Utilizarea testelor de coagulare

Versiune aprobată de ANMDMR în decembrie 2025

1. Cardul de alertă al pacientului

Fiecărui pacient căruia i se prescrie apixaban de 2,5 mg sau 5 mg trebuie să i se furnizeze un card de alertă al pacientului și trebuie să i se explice importanța și consecințele terapiei anticoagulante. Cardul de alertă al pacientului este inclus în ambalajul medicamentului apixaban de 2,5 mg și de 5 mg, împreună cu prospectul.

Medicul prescriptorl trebuie să le vorbească în mod special pacienților despre importanța complianței la tratament, semnele și simptomele de sângerare și momentul în care trebuie să consulte un cadru medical.

Cardul de alertă al pacientului furnizează profesioniștilor din domeniul medical informații cu privire la terapia anticoagulantă și conține detalii de contact importante în caz de urgențe.

Pacienții trebuie sfătuiți să poarte cardul la ei în permanență și să îl arate fiecărui cadru medical. De asemenea, ei trebuie să fie atenționați să informeze personalul medical că iau apixaban atunci când au nevoie de intervenții chirurgicale și proceduri invazive.

Copii suplimentare ale cardului de alertă al pacientului pot fi obținute contactând Viatris prin e-mail la pv.romania@viatris.com sau telefon la +4 0372 579 000.

2. Indicația terapeutică : prevenirea accidentului vascular cerebral și a embolismului sistemic la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc.[1]

Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral în FANV includ istoricul de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), vârsta ≥75 de ani, hipertensiunea, diabetul zaharat și insuficența cardiacă congestivă simptomatică (Clasa NYHA ≥II).

Recomandări privind dozele

Doza recomandată de apixaban este de 5 mg oral de două ori pe zi, luată cu apă, cu sau fără mâncare. Terapia trebuie continuată pe termen lung.

Figura 1

DIMINEAȚA	SEARA
5 mg	5 mg

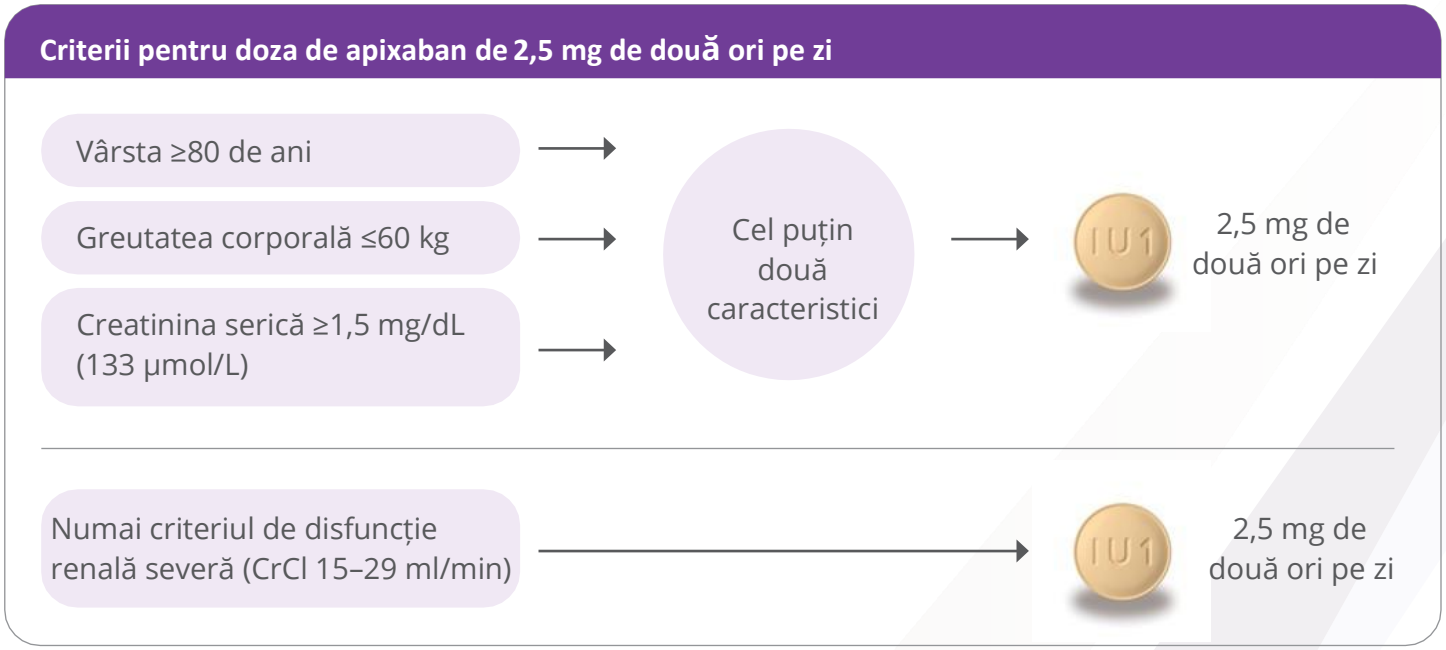
În cazul pacienților care nu pot să înghită comprimate întregi, comprimatele de apixaban pot fi sfărâmate și suspensionate în apă, soluție de glucoză 5% în apă sau suc de mere sau pot fi amestecate cu piure de mere și administrate imediat oral. Alternativ, comprimatele de apixaban pot fi sfărâmate și suspensionate în 60 mL de apă sau soluție de glucoză 5% în apă și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de apixaban sfărâmate sunt stabile în apă, soluție de glucoză 5% în apă, suc de mere și piure de mere până la 4 ore.

Reducerea dozei

La pacienții cu cel puțin două dintre următoarele caracteristici: vârsta ≥80 de ani, greutatea corporală ≤60kg sau creatinina serică ≥1,5 mg/dL (133 µmol/L), doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg oral de două ori pe zi.

Pacienții care prezintă numai criteriul de disfuncție renală severă (clearance-ul creatininei [CrCl] 15–29 ml/ min) trebuie să primească, de asemenea, apixaban 2,5 mg de două ori pe zi.

Figura 2



Doză omisă

Dacă pacienții omit o doză, trebuie să ia apixaban imediat ce își dau seama și apoi să continue tratamentul cu două doze zilnice, la fel ca înainte

Pacienții cu disfuncție renală

Disfuncție renală	
Dializă	Nu este recomandat
Insuficiență renală (CrCl <15 mL/min)	Nu este recomandat
Disfuncție renală severă (CrCl 15–29 ml/min)	Reducerea dozei la 2,5 mg de două ori pe zi
Disfuncție renală ușoară (CrCl 51–80 ml/min) sau moderată (CrCl 30–50 ml/min)	O doză de 5 mg de două ori pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă pacienții îndeplinesc criteriile pentru reducerea dozei la 2,5 mg de două ori pe zi pe baza vârstei, greutății corporale și/sau a creatininei serice

Pacienții cu disfuncție hepatică

Disfuncția hepatică	
Boală hepatică asociată cu coagulopatie și sângerare relevantă clinic	Contraindicat
Disfuncție hepatică severă	Nu este recomandat
Disfuncție hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A sau B)	Utilizați cu prudență. Nu este necesară ajustarea dozei

Funcția hepatică trebuie testată înainte de inițierea tratamentului cu apixaban. Pacienții cu enzime hepatice crescute: alanin aminotransferaza (ALT)/ aspartat aminotransferaza (AST) >2x LSN sau bilirubina totală ≥1,5x LSN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, apixaban trebuie utilizat cu prudență la această populație.

Pacienții care efectuează ablație prin cateter

Apixaban poate fi continuat la pacienții care efectuează ablație prin cateter pentru fibrilație atrială.

Pacienții care efectuează cardioversie

Apixaban poate fi inițiat sau continuat la pacienții cu FANV care necesită cardioversie. La pacienții care nu au fost tratați în trecut cu anticoagulante, excluderea unui tromb atrial stâng folosind o metodă ghidată prin imagistică (de ex., ecocardiografia transesofagiană [ETE] sau scanarea prin tomografie computerizată [CT]) înainte de cardioversie trebuie luată în considerare, în conformitate cu ghidurile medicale actuale. La pacienții la care a fost detectat un tromb intracardiac, ghidurile medicale actuale trebuie respectate înainte de cardioversie.

Statusul pacientului	Pacientul se califică pentru reducerea dozei	Regimul de dozare
Inițierea tratamentului cu apixaban	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
Insuficient timp pentru a administra 5 doze de apixaban înainte de cardioversie	Nu	Doza de încărcare de 10 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, urmată de 5 mg de două ori pe zi
	Da	Doza de încărcare de 5 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, urmată de 2,5 mg două ori pe zi

Pentru toți pacienții care efectuează cardioversie, înaintea cardioversiei trebuie să se confirme dacă au luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să respecte recomandările ghidurilor stabilite pentru tratamentul anticoagulant al pacienților care efectuează cardioversie.

3. Indicația terapeutică: tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți [1]

Recomandări privind dozele

Doza recomandată de apixaban pentru tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de doza de 5 mg oral de două ori pe zi, luată cu apă, cu sau fără mâncare.

Conform ghidurilor medicale disponibile, durata scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factori de risc majori tranzitorii/reversibili (de ex. intervenție chirurgicală recentă, traumă, imobilizare).

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

Atunci când este indicată prevenirea TVP și EP recurente, doza de 2,5 mg de două ori pe zi trebuie inițiată după încheierea tratamentului de 6 luni cu apixaban 5 mg de două ori pe zi sau cu un alt anticoagulant.

Figura 3

SCHEMA DE DOZARE	DIMINEAȚA	SEARA	DOZA ZILNICĂ
Tratamentul TVP acute sau al 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
Din ziua 8 în continuare: → 5 mg de două ori pe zi	5 mg	5 mg	10 mg
Prevenirea TVP și/sau EP recurente după încheierea tratamentului anticoagulant de 6 luni			
2,5 mg de două ori pe zi →	2,5 mg	2,5 mg	5 mg

Durata totală a terapiei trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare.

În cazul pacienților care nu pot să înghită comprimate întregi, comprimatele de apixaban pot fi sfărâmate și suspensionate în apă, soluție de glucoză 5% în apă sau suc de mere sau pot fi amestecate cu piure de mere și administrate imediat oral. Alternativ, comprimatele de apixaban pot fi sfărâmate și suspensionate în 60 mL de apă sau soluție de glucoză 5% în apă și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de apixaban sfărâmate sunt stabile în apă, soluție de glucoză 5% în apă, suc de mere și piure de mere până la 4 ore.

Doză omisă

Dacă pacienții omit o doză, trebuie să ia apixaban imediat ce își dau seama și apoi să continue tratamentul cu două doze zilnice, la fel ca înainte.

Pacienții cu disfuncție renală

Disfuncție renală	
Dializă	Nu este recomandat
Insuficiență renală (CrCl <15 ml/min)	Nu este recomandat
Disfuncție renală severă (CrCl 15–29 ml/min)	Utilizați cu prudență
Disfuncție renală ușoară (CrCl 51–80 ml/min) sau moderată (CrCl 30–50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozei

Pacienții cu disfuncție hepatică

Disfuncție hepatică	
Boală hepatică asociată cu coagulopatie și sângerare relevantă clinic	Contraindicat
Disfuncție hepatică severă	Nu este recomandat
Disfuncție hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A sau B)	Utilizați cu prudență. Nu este necesară ajustarea dozei

Funcția hepatică trebuie testată înainte de inițierea tratamentului cu apixaban. Pacienții cu enzime hepatice crescute: ALT/AST >2x LSN sau bilirubina totală ≥1,5x LSN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, apixaban trebuie utilizat cu prudență la această populație.

Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu EP instabili hemodinamic sau care pot avea nevoie de tromboliză sau embolectomie pulmonară.

Pacienții cu cancer activ

Eficacitatea și siguranța apixabanului în tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenția TVP și EP recurente la pacienții cu cancer activ nu au fost stabilite.

4. Indicația terapeutică: Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care au efectuat o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului[1]

Recomandări privind dozele

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg oral de două ori pe zi, luată cu apă, cu sau fără mâncare.

Doza inițială trebuie luată la 12 - 24 de ore după intervenția chirurgicală.

Pentru decizia privind momentul administrării în acest interval de timp, medicii pot lua în considerare beneficiile potențiale ale tratamentului anticoagulant anterior pentru profilaxia TEV, ca și riscurile de sângerare postoperatorie.

La pacienții care efectuează intervenția chirurgicală de înlocuire a șoldului, durata recomandată a tratamentului este de 32 - 38 de zile.

La pacienții care efectuează intervenția chirurgicală de înlocuire a genunchiului, durata recomandată a tratamentului este de 10 - 14 zile.

În cazul pacienților care nu pot să înghită comprimate întregi, comprimatele de apixaban pot fi sfărâmate și suspensionate în apă, soluție de glucoză 5% în apă sau suc de mere sau pot fi amestecate cu piure de mere și administrate imediat oral. Alternativ, comprimatele de apixaban pot fi sfărâmate și suspensionate în 60 mL de apă sau soluție de glucoză 5% în apă și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de apixaban sfărâmate sunt stabile în apă, soluție de glucoză 5% în apă, suc de mere și piure de mere până la 4 ore.

Doză omisă

Dacă pacienții omit o doză, trebuie să ia apixaban imediat ce își dau seama și apoi să continue tratamentul cu două doze zilnice, la fel ca înainte.

Pacienții cu disfuncție renală

Disfuncție renală	
Dializă	Nu este recomandat
Insuficiență renală (CrCl <15 ml/min)	Nu este recomandat
Disfuncție renală severă (CrCl 15–29 ml/min)	Utilizați cu prudență
Disfuncție renală ușoară (CrCl 51–80 ml/min) sau moderată (CrCl 30–50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozei

Pacienții cu disfuncție hepatică

Disfuncție hepatică	
Boală hepatică asociată cu coagulopatie și sângerare relevantă clinic	Contraindicat
Disfuncție hepatică severă	Nu este recomandat
Disfuncție hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A sau B)	Utilizați cu prudență. Nu este necesară ajustarea dozei

Funcția hepatică trebuie testată înainte de inițierea tratamentului cu apixaban. Pacienții cu enzime hepatice crescute: ALT/AST >2x LSN sau bilirubina totală ≥1,5x LSN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, apixaban trebuie utilizat cu prudență la această populație.

5. Tranziția la sau de la tratamentul cu apixaban[1]

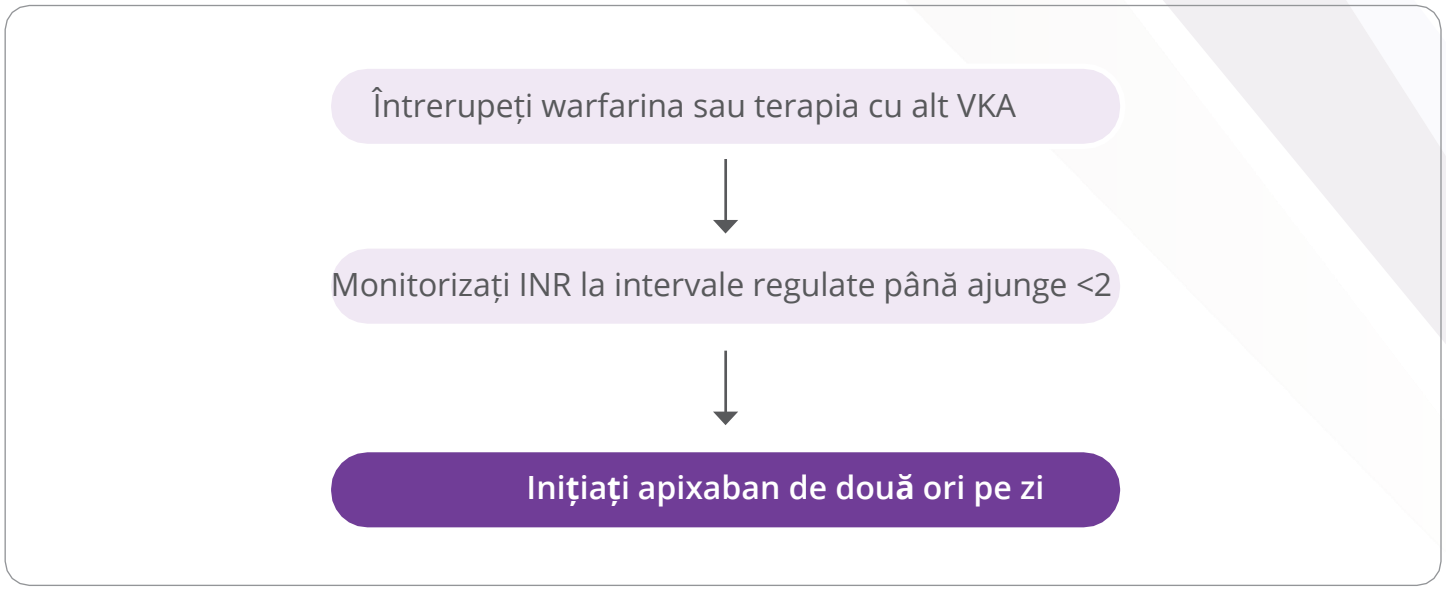
Tranziția de la tratamentul cu anticoagulante parenterale la apixaban (și vice-versa) poate fi efectuată la următoarea doză programată.

Acești agenți nu trebuie administrați simultan.

Tranziția de la terapia cu antagoniști ai vitaminei K (VKA) la apixaban

Pentru tranziția pacienților de la terapia cu VKA la apixaban, întrerupeți warfarina sau altă terapie cu VKA și inițiați tratamentul cu apixaban (BID) atunci când Raportul Internațional Normalizat (INR) este <2.

Figura 4



Tranziția de la apixaban la terapia cu VKA

Pentru tranziția pacienților de la apixaban la terapia cu VKA, continuați administrarea apixabanului timp de cel puțin 2 zile după începerea terapiei cu VKA. După 2 zile de co-administrare a apixabanului cu terapia cu VKA, obțineți un INR înainte de următoarea doză programată de apixaban. Continuați co-administrarea de apixaban și terapie cu VKA până când INR este ≥2.

6. Populații cu risc potențial mai mare de sângerare[1]

Câteva grupuri de pacienți au un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații de sângerare. Apixaban trebuie utilizat cu prudență în afecțiunile cu un risc hemoragic crescut. Administrarea apixabanului trebuie întreruptă dacă survine o hemoragie severă.

Leziuni sau boli care pot fi considerate un factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră și în care utilizarea este contraindicată

Acestea includ:

- Sângerarea activă semnificativă clinic
- Boala hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic
- Ulcerația gastrointestinală actuală sau recentă
- Prezența unor neoplasme maligne cu risc mare de sângerare
- Leziunea cerebrală sau spinală recentă
- Intervenția chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă
- Hemoragia intracraniană recentă
- Diagnostic cunoscut sau suspiciune de varice esofagiene, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale

Interacțiunea cu alte produse medicamentoase care afectează hemostaza

Anticoagulante • Heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică, (de ex., enoxaparina, dalteparina), derivate de heparină (de ex., fondaparinux) • Anticoagulante orale (de ex., 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 dată în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF este administrată în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.
Inhibitori ai agregării plachetare, SSRI/SNRI și AINS	Utilizarea concomitentă a apixabanului cu agenți antiplachetari mărește riscul de sângerare. Apixaban trebuie utilizat cu prudență atunci când este co-administrat cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)/ inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI), medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic (ASA) și/sau inhibitorii P2Y12 (de ex., clopidogrel). Experiența este limitată în privința co-administrării cu alți inhibitori ai agregării plachetare (cum ar fi antagoniștii receptorului GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfinpirazonă) sau cu agenți trombolitici. Dat fiind că astfel de agenți măresc riscul de sângerare, co-administrarea acestor produse cu apixaban nu este recomandată.

Factori care pot mări expunerea la apixaban /nivelul apixabanului în plasmă	
Disfuncția renală	*Consultați secțiunile recomandărilor de doze la pacienții cu disfuncție renală pentru fiecare indicație separată* • Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu CrCl <15 ml/min sau la pacienții care efectuează dializă • Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată **Pacienții cu FANV** • Pacienții cu disfuncție renală severă (CrCl 15–29 ml/min) trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi • Pacienții cu creatinina serică ≥1,5 mg/dL (133 µmol/L) la care se asociază vârsta ≥80 de ani sau greutatea corporală ≤60 kg trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi
Vârsta înaintată	Nu este necesară ajustarea dozei **Pacienții cu FANV** Nu este necesară ajustarea dozei decât în cazul combinației cu alți factori
Greutatea corporală scăzută ≤60 kg	Nu este necesară ajustarea dozei. **Pacienții cu FANV** Nu este necesară ajustarea dozei decât în cazul combinației cu alți factori
Utilizarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4 și P-gp	• Apixabanul nu este recomandat la pacienții cu tratament sistemic concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4 și ai P-gp, cum ar fi antimicoticele azolice (de ex., ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de ex., ritonavir)
Utilizarea concomitentă cu agenți care nu sunt considerați inhibitori potenți ai CYP3A4 și P-gp	• Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban dacă este co-administrat, de exemplu, cu amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină și verapamil
Factori care pot reduce expunerea la apixaban /nivelul apixabanului în plasmă	
Utilizarea concomitentă cu inductori potenți ai CYP3A4 și P-gp	• Utilizarea concomitentă a apixabanului cu inductori potenți ai CYP3A4 și P-gp (de ex., rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate determina o reducere cu ~50% a expunerii la apixaban, astfel încît este recomandată prudența **Tratamentul TVP sau EP** • Apixaban nu este recomandat

7. Intervenții chirurgicale și proceduri invazive [1,2]

Tratamentul cu apixaban trebuie întrerupt înainte de intervenții chirurgicale elective și proceduri invazive (excluzând cardioversia sau ablația prin cateter) cu risc de sângerare (consultați tabelul de mai jos). Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, acordați atenția cuvenită, luând în considerare un risc crescut de sângerare. Acest risc de sângerare trebuie pus în balanță cu urgența intervenției. În cazul în care un pacient tratat cu apixaban are nevoie de o procedură electivă, cum ar fi o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă asociată cu un risc crescut de sângerare, tratamentul cu apixaban trebuie întrerupt pentru o perioadă de timp suficientă înainte de procedură, pentru a reduce riscul de sângerare legat de anticoagulant. Timpul de înjumătățire al apixabanului este de aproximativ 12 ore. Dat fiind că apixabanul este un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea sa anticoagulantă ar trebui să scadă în 24-48 de ore de la ultima doză administrată.

	Întreruperea tratamentului
Risc de sângerare redus (incluzând intervențiile în care sângerarea, dacă apare, este minimă, cu o localizare non-critică și /sau controlată ușor prin hemostază mecanică simplă)	Cel puțin cu **24 de ore** înainte de intervenția chirurgicală electivă sau procedura invazivă
Risc de sângerare moderat sau crescut (incluzând intervențiile în care probabilitatea de sângerare semnificativă clinic nu poate fi exclusă sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil)	Cel puțin cu **48 de ore** înainte de intervenția chirurgicală electivă sau procedura invazivă

8. Întreruperea temporară a tratamentului[1]

Întreruperea anticoagulantelor, incluzând apixabanul, pentru sângerare activă, intervenții chirurgicale elective sau proceduri invazive expune pacienții la un risc crescut de tromboză. Pauzele în terapie trebuie evitate, iar dacă tratamentul anticoagulant cu apixaban trebuie întrerupt temporar pentru orice motiv, terapia trebuie reinițiată cât mai curând posibil cu condiția ca situația clinică să o permită și să fie stabilită o hemostază adecvată.

9. Anestezia sau puncția spinală/epidurală [1]

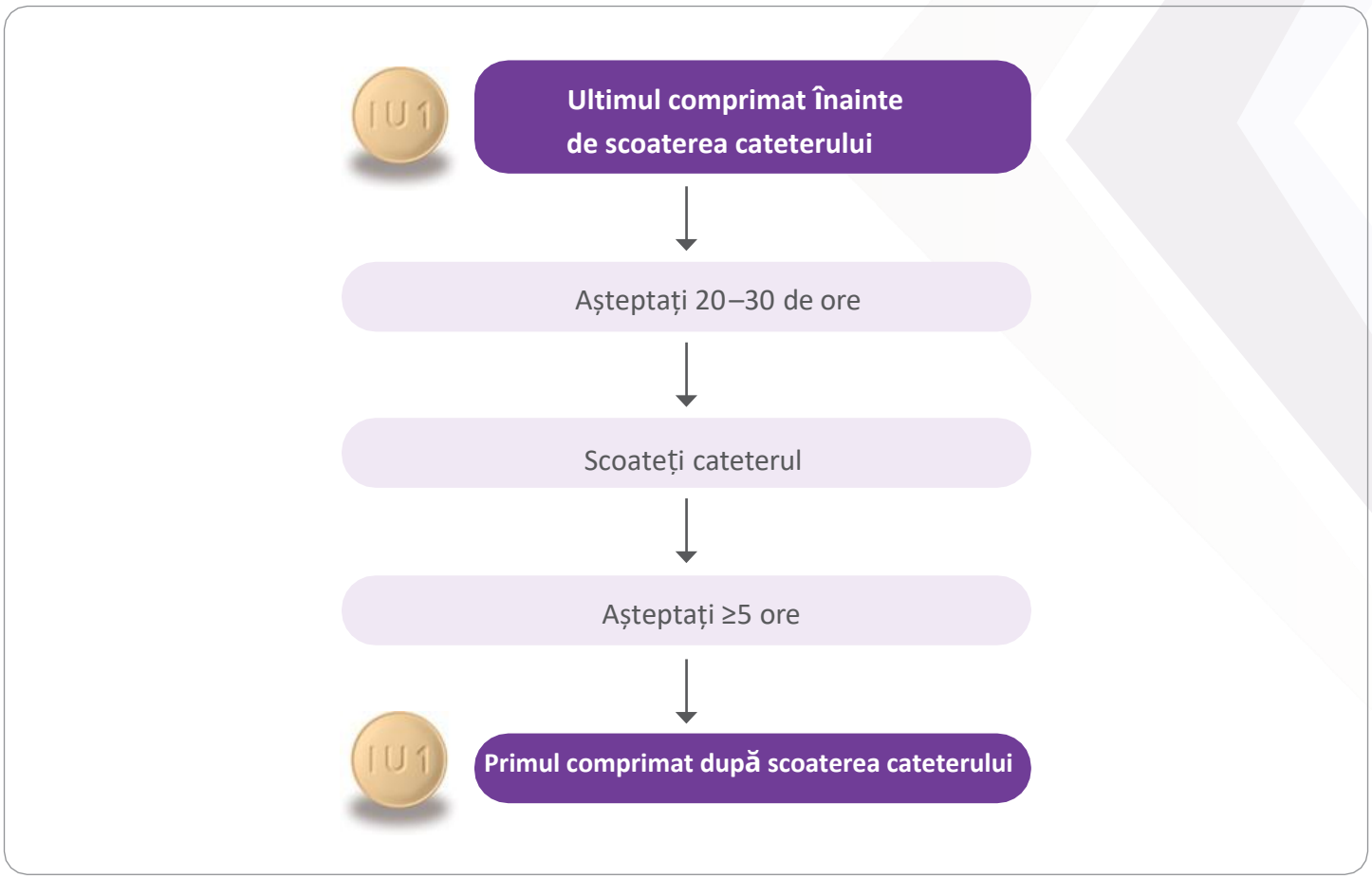
Atunci când se utilizează anestezia nevraxială (anestezia spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu agenți antitrombotici pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice au risc de apariție a hematomului epidural sau spinal, care poate determina paralizie pe termen lung sau permanentă. Cateterele postoperatorii permanente epidurale sau intratecale trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de prima doză de apixaban.

Îndrumări pentru utilizarea apixabanului la pacienți cu catetere permanente intratecale sau epidurale

Nu există experiență clinică în utilizarea apixabanului la pacienți cu catetere permanente intratecale sau epidurale. Dacă acest tratament este necesar, conform caracteristicilor farmacocinetice generale ale apixabanului trebuie să existe un interval de timp de 20 - 30 de ore (2 x timpul de înjumătățire) între ultima doză de apixaban și scoaterea cateterului și trebuie să se renunțe la cel puțin o doză înainte de scoaterea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi dată la cel puțin 5 ore după scoaterea cateterului. La fel ca pentru toate medicamentele anticoagulante, experiența în blocada nevraxială este limitată, din acest motiv fiind recomandată prudență extremă atunci când se utilizează apixabanul în prezența blocadei nevraxiale.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome potențiale de deficit neurologic (de ex., amorțeală sau slăbiciune a membrelor inferioare, disfuncție intestinală sau vezicală). Dacă se observă afectarea neurologică, diagnosticul și tratamentul sunt necesare de urgență.

Figura 5



10. Managementul supradozei și hemoragiei[1]

Supradoza de apixaban poate avea ca rezultat un risc de sângerare mai mare. În caz de complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt, iar sursa sângerării investigată. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului adecvat, de ex., prin hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui agent neutralizant al inhibitorilor factorului Xa.

În studii clinice controlate, apixabanul administrat oral la subiecți sănătoși, în doze de până la 50 mg zilnic timp de 3 - 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 avut efecte adverse clinic relevante.

La subiecți sănătoși, administrarea de cărbune activ la 2 și 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus AUC medie cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut niciun impact asupra Cmax. Timpul de înjumătățire mediu a scăzut de la 13,4 ore atunci când apixabanul a fost administrat singur, la 5,3 ore și respectiv, 4,9 ore, atunci când cărbunele activ a fost administrat la 2 și 6 ore după apixaban. Prin urmare, administrarea de cărbune activ poate fi utilă în managementul supradozei sau ingestiei accidentale.

În situații în care este necesară neutralizarea efectului anticoagulant din cauza sângerării potențial letale sau necontrolate, este disponibil un agent de neutralizare al inhibitorilor factorului Xa. De asemenea, poate fi luată în considerare administrarea concentratelor de complex de protrombină (PCC) sau a factorului VIIa recombinant. Neutralizarea efectelor farmacodinamice ale apixabanului, demonstrată de modificările testului de generare a trombinei, a fost evidentă la sfârșitul perfuziei, valorile inițiale fiind atinse în decurs de 4 ore de la începerea perfuziei de 30 de minute cu PCC cu 4 factori la subiecți sănătoși. Cu toate acestea, nu există nicio experiență clinică în utilizarea produselor PCC cu 4 factori în neutralizarea sângerării la persoanele care au primit apixaban. În prezent nu există experiență în utilizarea factorului VIIa recombinant la persoanele care primesc apixaban. Readministrarea și titrarea factorului VIIa recombinant pot fi luate în considerare în funcție de reducerea sângerării.

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

Hemodializa a redus AUC cu 14% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal, atunci când a fost administrată oral o singură doză de apixaban de 5 mg. Ca urmare, este improbabil ca hemodializa să fie o metodă eficientă de management al supradozei de apixaban.

11. Utilizarea testelor de coagulare [1]

Monitorizarea clinică de rutină nu este necesară în tratamentul cu apixaban. Cu toate acestea, un test cantitativ calibrat al activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la apixaban poate ajuta la luarea unor decizii clinic informate, de ex., în supradoză și intervențiile chirurgicale de urgență.

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

Modificările observate în aceste teste de coagulare la doza terapeutică așteptată sunt mici și au un grad ridicat de variabilitate. Ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixabanului.

În testul de generare a trombinei, apixabanul a redus potențialul de trombină endogenă, un indicator al generării de trombină în plasma umană.

Testele activității anti-FXa

Apixaban demonstrează, de asemenea, o activitate anti-FXa, evidențiată prin reducerea activității enzimei FXa în numeroase teste anti-FXa comerciale; cu toate acestea rezultatele diferă în funcție de kit.

Date din studii clinice sunt disponibile numai pentru testul cromogen Rotachrom® Heparin. Activitatea anti-FXa prezintă o relație directă liniară cu concentrația apixabanului în plasmă, atingând valori maxime la concentrațiile plasmatice maxime ale apixabanului. Relația între concentrația apixabanului în plasmă și activitatea anti-FXa este aproximativ liniară pentru un interval larg de doze ale apixabanului.

Tabelul de mai jos arată expunerea și activitatea anti-FXa estimate în starea stabilă pentru fiecare indicație. La pacienții care iau apixaban pentru prevenirea TEV după intervenție chirurgicală de înlocuire a șoldului sau genunchiului, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,6 ori între nivelurile maxime și minime. La pacienții cu FANV care iau apixaban pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori între nivelurile maxime și minime. La pacienții care iau apixaban pentru tratamentul TVP și EP sau prevenirea TVP și EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori între nivelurile maxime și minime.

Expunerea și activitatea anti-FXa estimate pentru apixaban în starea stabilă

	C_{max} apixaban (ng/mL)	C_{min} apixaban (ng/mL)	Activitatea anti-FXa max a apixabanului (UI/mL)	Activitatea anti-fXa min a apixabanului (UI/mL)
Mediane [percentilele 5, 95]				
Prevenirea TEV: intervenția chirurgicală electivă de înlocuire 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 a emboliei sistemice: FANV				
2.5 mg de două ori pe zi*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1, 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 [0,46, 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 [0,33, 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]

Referințe:

1. **Viatris SmPC for Invented name (apixaban) procedure EE/H/0307 & EE_H_0308**
2. 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.