

Apixaban Sandoz Lääkärin opas

Tämä lääkärin opas ei korvaa Apixaban Sandoz --valmisteyhteenvedtoa. Täydelliset lääkemääräystiedot löydät valmisteyhteenvedosta.

Tämän koulutusmateriaalin tavoitteena on pienentää apiksabaanin käyttöön liittyvää verenvuotoriskiä ja antaa terveydenhuollon ammattilaisille ohjeita verenvuotoriskin hallintaan.

Sisällysluettelo

Potilaskortti	4
Käyttöaihe: Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä^{1, 2}	5
Annostussuositukset	5
Annoksen pienentäminen.....	5
Annoksen jääminen väliin	6
Munuaisten vajaatoimintapotilaat.....	6
Maksan vajaatoimintapotilaat.....	7
Potilaat, joille tehdään eteisvärinän katetriablaatio	7
Rytminsiirtopotilaat	7
Käyttöaihe: Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilailla^{1, 2}	8
Annostussuositukset	8
Annoksen jääminen väliin	9
Munuaisten vajaatoimintapotilaat.....	9
Maksan vajaatoimintapotilaat	9
Hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen	10
Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä	10
Käyttöaihe: Laskimotromboembolian ehkäisy aikuispotilailla, joille on tehty elektivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus¹	11
Annostussuositukset	11
Annoksen jääminen väliin	11
Munuaisten vajaatoimintapotilaat.....	11
Maksan vajaatoimintapotilaat	12
Vaihtaminen apiksabaaniin ja apiksabaanista toiseen valmisteseeseen^{1, 2}	13
Potilasryhmät, joiden verenvuotoriski saattaa olla suurentunut^{1, 2}	14
Kirurgiset ja invasiiviset toimenpiteet^{1, 2, 3}	17
Hoidon tilapäinen keskeyttäminen^{1, 2}	17
Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio¹	17
Yliannostuksen ja verenvuodon hoito^{1, 2}	18
Hyytymiskokeiden käyttö^{1, 2}	19
Viitteet	21

Potilaskortti

Jokaiselle potilaalle, jolle reseptillä määrätään apiksabaania 2,5 mg tai 5 mg, on kerrottava potilaskortista ja antikoagulanttihoidon tärkeydestä ja vaikutuksista. Apixaban Sandoz -pakkauksissa (2,5 mg ja 5 mg) on pakkausselosteen lisäksi potilaskortti.

Lääkettä määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle hoidon noudattamisen tärkeydestä, verenvuodon merkeistä ja oireista ja siitä, milloin potilaan pitää hakeutua hoitoon.

Potilaskortti sisältää tietoa potilaan antikoagulanttihoidosta terveydenhuollon ammattilaisille. Siitä löytyvät myös tärkeät yhteystiedot mahdollisia hätätilanteita varten.

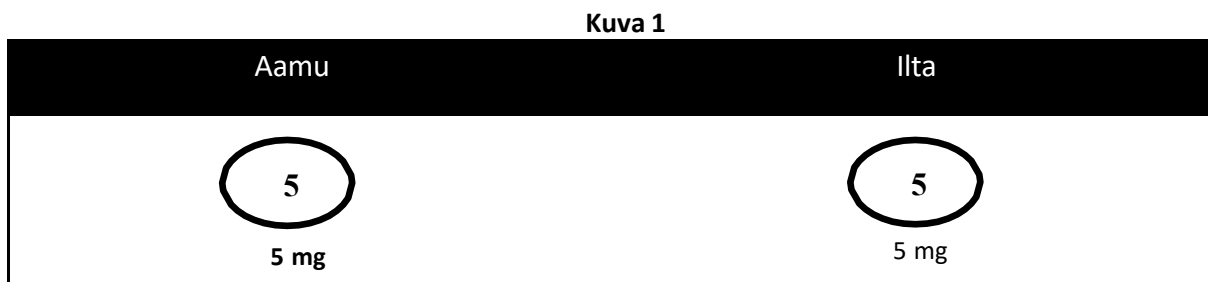
Potilasta on kehotettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja näyttämään se kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille sekä apteekkihenkilökunnalle. Potilasta on myös muistutettava siitä, että hänen on kerrottava terveydenhuollon ammattilaisille apiksabaanihoidostaan, jos hänelle tehdään leikkaus tai muu invasiivinen toimenpide.

Käyttöaihe: Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä^{1,2}

Aivohalvauksen riskitekijöitä ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla ovat aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), ikä ≥ 75 vuotta, kohonnut verenpaine, diabetes mellitus ja oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka $\geq$ II).

Annostussuositukset

Apiksabaanin suositeltu annos on yksi 5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna. Tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjiin mahaan. Hoidon tulee olla pitkäkestoista (kuva 1).



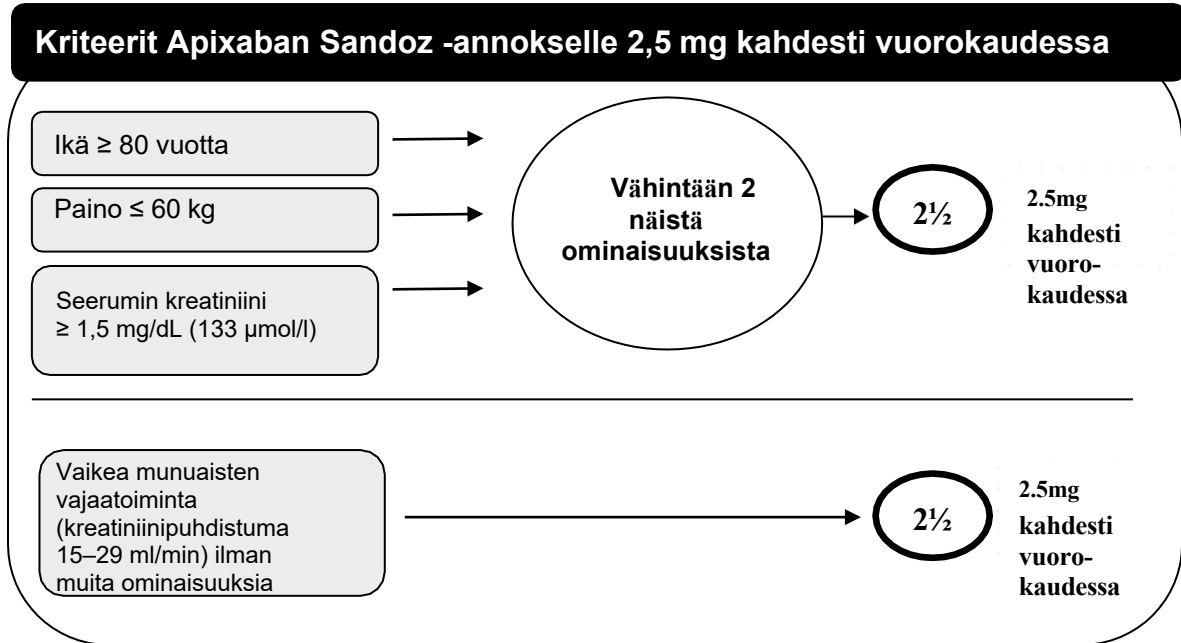
Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5 % glukoosiin vedessä (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti Apixaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenä-mahaletkun kautta. Murskatut Apixaban Sandoz -tabletit säilyvät stabiilina vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa 4 tuntia.

Annoksen pienentäminen

Apiksabaanin suositeltu annos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna potilaille, joilla on vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista: ikä ≥ 80 vuotta, paino ≤ 60 kg tai seerumin kreatiniini ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl) (kuva 2).

Apiksabaanin suositeltu annos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa myös niille potilaille, joilla täyttyvät vaikean munuaisten vajaatoiminnan kriteerit (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) (kuva 2).

Kuva 2



Annoksen jääminen väliin

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut Apixaban Sandoz -tabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminta	
Dialyysi	Ei suositella
Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min)	Ei suositella
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min)	Pienennä annos 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa
Lievä (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta	5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa, jollei potilas täytä annoksen pienentämiseen 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa vaadittavia kriteerejä iän, painon ja/tai seerumin kreatiniiniarvon perusteella (ks. annostusta koskeva kohta)

Maksan vajaatoimintapotilaat

Maksan vajaatoiminta	
Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski	Vasta-aiheinen
Vaikea maksan vajaatoiminta	Ei suositella
Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B)	Käytä varoen. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan toiminta on tutkittava ennen apiksabaanihoidon aloittamista. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle.

Potilaat, joille tehdään eteisvärinän katetriablaatio

Apixaban Sandoz -hoitoa voidaan jatkaa potilailla, joille tehdään eteisvärinän katetriablaatio.

Rytminsiirtopotilaat

Apixaban Sandoz -hoito voidaan aloittaa tai jatkaa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavalla potilaalla, joka voi tarvita rytminsiirtoa.

Potilaille, jotka eivät ole saaneet aiemmin antikoagulaatiohoitoa, vasemman eteisen verihyytymän muodostuman poissulkemista kuvantamisavusteisella menetelmällä (esim. transesofagiaalisella kaikukardiografialla [TEE] tai tietokonetomografialla [TT]) tulee harkita ennen rytminsiirtoa vakiintuneiden hoitosuosituksen mukaisesti. Niiden potilaiden hoidossa, joilla on havaittu aiempi sydämensisäinen veritulppa, tulee noudattaa jo vakiintuneita hoitosuosituksia ennen rytminsiirtoa.

Potilaan tila	Soveltuuko potilas annoksen pienentämiseen?	Annosteluohjeet
Apiksabaanihoidon aloitus	Ei	5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 päivän ajan ennen rytminsiirtoa (5 annosta)
	Kyllä	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 päivän ajan ennen rytminsiirtoa (5 annosta)
Riittämätön aika antaa 5 apiksabaaniannosta ennen rytminsiirtoa	Ei	10 mg:n aloitusannos vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa ja tämän jälkeen 5 mg kahdesti vuorokaudessa
	Kyllä	5 mg:n aloitusannos vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa ja tämän jälkeen 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Jokaisen potilaan kohdalla ennen rytminsiirtoa tulisi varmistaa, että potilas on ottanut tarvittavat apiksabaaniannokset reseptimääräyksen mukaisesti. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet hoitosuositukset.

Käyttöaihe: Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilailla^{1, 2}

Annostussuositukset

Apiksabaanin suositeltu annos akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta ensimmäisten 7 päivän ajan ja tämän jälkeen 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Saatavilla olevien lääketieteellisten hoitosuositusten mukaan lyhytkestoisen hoidon (vähintään 3 kuukautta) tulee perustua ohimeneviin/palautuviin riskitekijöihin (esimerkiksi äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio).

Apiksabaanin suositeltu annos syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä annos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa aloitetaan, kun potilasta on ensin hoidettu 6 kuukautta joko apiksabaanilla annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa tai jollakin muulla antikoagulantilla kuvan 3 mukaan.

Kuva 3

ANNOSTUS	AAMU	ILTA	VUOROKAUSI- ANNOS
Akuutin syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoito (vähintään 3 kuukautta)			
Päivä 1– 7: → 10 mg kahdesti vuorokaudessa	5 5mg	5 5mg	20 mg
Päivästä 8 eteenpäin: 5 mg kahdesti vuorokaudessa	5 5mg	5 5mg	10 mg
Syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy 6 kuukauden antikoagulanttihoiton jälkeen			
2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	2½ 2,5 mg	2½ 2,5 mg	5 mg

Hoidon kokonaiskesto arvioidaan yksilöllisesti huomioiden tarkasti hoidosta saatava hyöty ja hoitoon liittyvä verenvuotoriski.

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5 % glukoosiin vedessä (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti Apixaban

Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta. Murskatut Apixaban Sandoz -tabletit säilyvät stabiilina vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa 4 tuntia.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut Apixaban Sandoz -tabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminta	
Dialyysi	Ei suositella
Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min)	Ei suositella
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min)	Käytä varoen
Lievä (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta	Annosta ei tarvitse muuttaa

Maksan vajaatoimintapotilaat

Maksan vajaatoiminta	
Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski	Vasta-aiheinen
Vaikea maksan vajaatoiminta	Ei suositella
Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B)	Käytä varoen Annosta ei tarvitse muuttaa

Maksan toiminta on tutkittava ennen apiksabaanihoidon aloittamista. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle.

Hemodynaamisesti epävakaat keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

Apiksabaania ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtoehdoksi keuhkoemboliapotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoveritulpan poistoleikkauksen.

Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä

Apiksabaanin tehoa ja turvallisuutta ei tunneta syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä.

Käyttöaihe: Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuispotilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus¹

Annostussuositukset

Apixaban Sandoz -valmisteen suositeltu annos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan. Aloitusannos tulee ottaa 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Lääkärin päättäessä lääkkeen aloitushetken tällä aikavälillä hän voi harkita varhaisen VTE:n profylaksian hyödyt suhteessa leikkauksen jälkeiseen verenvuotoriskiin.

Potilaille, joille tehdään **lonkan tekonivelleikkaus**, suositeltu hoidon kesto on **32–38 vuorokautta**.

Potilaille, joille tehdään **polven tekonivelleikkaus**, suositeltu hoidon kesto on **10–14 vuorokautta**.

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5 % glukoosiin vedessä (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti Apixaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta. Murskatut Apixaban Sandoz -tabletit säilyvät stabiilina vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa 4 tuntia.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut Apixaban Sandoz -tabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminta	
Dialyysi	Ei suositella
Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min)	Ei suositella
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min)	Käytä varoen
Lievä (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta	Annosta ei tarvitse muuttaa

Maksan vajaatoimintapotilaat

Maksan vajaatoiminta	
Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski	Vasta-aiheinen
Vaikea maksan vajaatoiminta	Ei suositella
Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B)	Käytä varoen Annosta ei tarvitse muuttaa

Maksan toiminta on tutkittava ennen apiksabaanihoidon aloittamista. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle.

Vaihtaminen Apixaban Sandoz -valmisteseen ja Apixaban Sandoz -valmisteesta toiseen lääkehoitoon^{1,2}

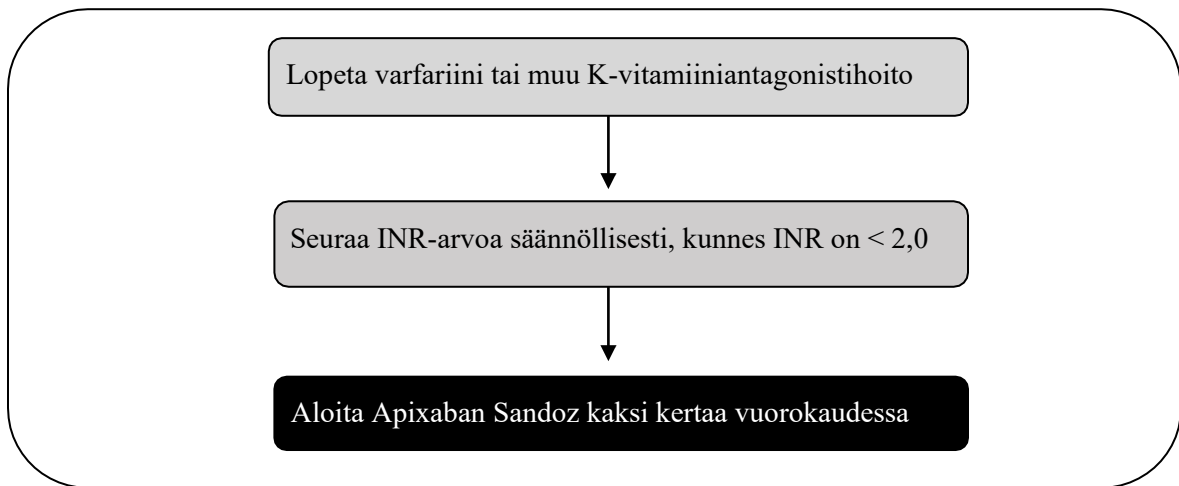
Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulanteista Apixaban Sandoz -valmisteseen (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavasta suunnitellusta annoksesta.

Näitä lääkeaineita ei tule antaa samanaikaisesti.

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Apixaban Sandoz -valmisteseen

Kun K-vitamiiniantagonistihoito vaihdetaan Apixaban Sandoz -valmisteseen, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoito lopetetaan ja Apixaban Sandoz -hoito aloitetaan, kun INR-arvo on $< 2,0$ (kuva 4).

Kuva 4



Vaihto Apixaban Sandoz -valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin

Kun Apixaban Sandoz vaihdetaan K-vitamiiniantagonistiin, Apixaban Sandoz -valmistetta annetaan vielä vähintään 2 päivän ajan K-vitamiiniantagonistihoidon aloittamisen jälkeen. Kun Apixaban Sandoz -valmistetta ja K-vitamiiniantagonistia on annettu samanaikaisesti 2 päivän ajan, potilaan INR-arvo mitataan ennen seuraavaa suunniteltua Apixaban Sandoz -annosta. Apixaban Sandoz -valmisteen ja K-vitamiiniantagonistin samanaikaista antoa jatketaan, kunnes INR-arvo on $\geq 2,0$.

Potilasryhmät, joiden verenvuotoriski saattaa olla suurentunut^{1,2}

Verenvuotoriski voi olla suurentunut useilla potilasryhmillä, ja tällaisia potilaita on **seurattava tarkoin** vuotokomplikaatioiden merkkien ja oireiden varalta. Apixaban Sandoz -valmistetta on käytettävä **varoen** tilanteissa, joissa verenvuotoriski on suurentunut. Apixaban Sandoz -valmisteen anto on lopetettava vaikean verenvuodon ilmetessä.

Vamma tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon riskitekijänä, joten Apixaban Sandoz -valmisteen käyttö on vasta-aiheista

Näitä voivat olla:

- kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto
- maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski
- nykyinen tai äskettäinen ruoansulatuskanavan haavauma
- pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri
- äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio
- äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus
- äskettäinen kallon sisäinen verenvuoto

Todetut tai epäillyt ruokatorven laskimon laajentumat, valtimo-laskimo epämuodostumat, valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojen sisäiset verisuonipoikkeavuudet

Yhteisvaikutukset muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Antikoagulantit • fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (esim. enoksapariini, daltepariini), hepariinijohdokset (esim. fondaparinuuksi) • oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani)	Suurentuneen verenvuodon riskin vuoksi minkä tahansa muun antikoagulantin samanaikainen käyttö yhdessä apiksabaanin kanssa on vasta-aiheista , paitsi erityistilanteissa antikoagulanttihoitoa vaihdettaessa, annettaessa fraktioimatonta hepariinia tarvittavina annoksina pitämään keskuslaskimo- tai valtimokatetri avoimena tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän katetriablaation aikana.
Verihiutaleiden aggregaation estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID)	Apiksabaanin samanaikainen käyttö verihiutaleiden aggregaation estäjien kanssa suurentaa verenvuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava, kun apiksabaania käytetään samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien asetyyliisalisyylihapon (ASA), ja/tai P2Y ₁₂ :n estäjien (esimerkiksi klopidoogreeli) kanssa. Muiden verihiutaleiden aggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa -reseptorin antagonistien, dipyridamolin, dekstraanin, sulfiinipyratsonin) tai trombolyyttisten aineiden samanaikaisesta käytöstä on vähän kokemusta. Koska tällaisten lääkeaineiden käyttöön liittyy verenvuodon riski, ei niiden samanaikaista käyttöä suositella apiksabaanin kanssa

Tekijöitä, jotka voivat suurentaa apiksabaanialtistusta tai suurentaa plasman apiksabaanipitoisuutta	
Munuaisten vajaatoiminta	Katso munuaisten vajaatoimintapotilaita koskevat annossuositukset kunkin käyttöaiheen kohdalta erikseen - Käyttöä ei suositella potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min tai joka saa dialyysihoitoa. - Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä - Jos munuaisten vajaatoiminta on vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min), on annettava pienempi apiksabaaniannos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa. - Jos potilaan seerumin kreatiniiniarvo on ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl) ja potilas on ≥ 80-vuotias tai painaa ≤ 60 kg, on annettava pienempi apiksabaaniannos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa.
lakkäät	- Annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä - Annosta ei tarvitse muuttaa, paitsi jos potilaalla on myös muita riskitekijöitä.
Alhainen kehonpaino (≤ 60 kg)	- Annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä - Annosta ei tarvitse muuttaa, paitsi jos potilaalla on myös muita riskitekijöitä.
Samanaikainen käyttö sekä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien että voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa	Apiksabaania ei suositella potilaalle, joka saa samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla CYP3A4:n ja P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (kuten ritonaviiri).
Samanaikainen käyttö ei-voimakkaiksi luokiteltujen CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien kanssa	Apiksabaaniannosta ei tarvitse muuttaa potilaalla, joka saa samanaikaisesti esimerkiksi diltiatseemia, naprokseenia, klaritromysiiniä, amiodaronia, flukonatsolia, verapamiilia tai kinidiiniä.

Tekijöitä, jotka voivat pienentää apiksabaanialtistusta tai plasman apiksabaanipitoisuutta	
Samanaikainen käyttö sekä voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien että voimakkaiden P-gp:n indusoijien kanssa	• Apiksabaanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijien (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa pienentää apiksabaanialtistusta noin 50 % ja niitä käytettäessä on noudatettava varovaisuutta. Potilaat, joilla on syvä laskimotukos tai keuhkoembolia • Apiksabaania ei suositella.

Kirurgiset ja invasiiviset toimenpiteet^{1, 2, 3}

Apiksabaanihoito on keskeytettävä ennen sellaista elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy verenvuotoriski (katso taulukko alla).

Jos kirurgista tai invasiivista toimenpidettä ei voida lykätä, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta ja otettava huomioon vuotoriskin suureneminen. Vuotoriskiä on punnittava suhteessa toimenpiteen kiireellisyyteen.

Antikoagulantteihin liittyvän vuotoriskin pienentämiseksi apiksabaanihoito on keskeytettävä riittävän varhain ennen sellaista elektiivistä toimenpidettä, kuten kirurgista tai invasiivista toimenpidettä, johon liittyy suurentunut verenvuotoriski. Apiksabaanin puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Koska apiksabaani estää tekijä Xa:ta palautuvasti, sen antikoagulantti-vaikutuksen pitäisi vähentyä 24–48 tunnin kuluessa viimeksi annetusta annoksesta.

Apiksabaanihoidon lopettaminen ennen elektiivistä leikkausta	
Pieni vuotoriski (mukaan lukien toimenpiteet, joissa mahdollinen verenvuoto olisi vähäistä, verenvuoto ei olisi sijainniltaan kriittinen ja/tai verenvuoto olisi helposti hallittavissa yksinkertaisella mekaanisella hemostaasilla)	Vähintään 24 tuntia ennen elektiivistä leikkausta tai invasiivista toimenpidettä
Kohtalainen tai suuri verenvuotoriski (interventiot, joissa kliinisesti merkittävän verenvuodon riskin todennäköisyyttä ei voida poissulkea tai joissa vuotoriski ei ole hyväksyttävä)	Vähintään 48 tuntia ennen elektiivistä leikkausta tai invasiivista toimenpidettä

Hoidon tilapäinen keskeyttäminen^{1, 2}

Potilaan tromboosiriski suurenee, jos antikoagulanttihoito (mukaan lukien apiksabaani) keskeytetään aktiivisen verenvuodon, elektiivisen leikkauksen tai invasiivisen toimenpiteen vuoksi. Hoitokatkoksia on vältettävä, ja jos antikoagulanttihoito apiksabaanilla on jostain syystä keskeytettävä tilapäisesti, hoito on aloitettava uudestaan mahdollisimman pian, mikäli potilaan kliininen tilanne sen sallii ja mikäli riittävä hemostaasi on saavutettu.

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio¹

Neuraksiaalisen puudutuksen (spinaali-/epiduraalipuudutus) antaminen tai spinaali-/epiduraalipunktion suorittaminen potilaalle, joka saa antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisemiseksi, aiheuttaa spinaali-/epiduraalihematooman riskin, mikä voi johtaa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Kestoepiduraalikatetri tai -intratekaalikatetri on poistettava **vähintään 5 tuntia** ennen ensimmäistä apiksabaaniannosta.

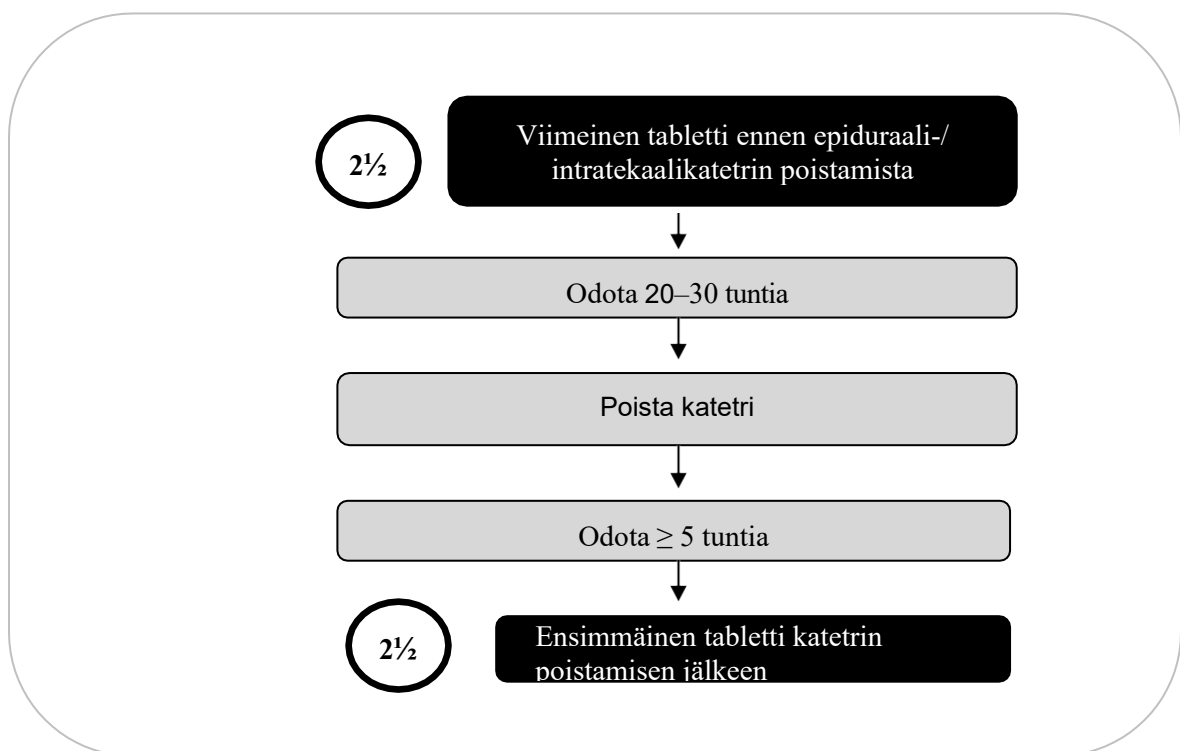
Ohjeita apiksabaanin käyttöön potilaalla, jolla on kestointratekaalikatetri tai kestoepiduraalikatetri

Apiksabaanin käytöstä kestointratekaalikatetrin tai kestoepiduraalikatetrin kanssa ei ole kliinistä kokemusta.

Silloin kun tällainen käyttö on tarpeen, katetrin saa poistaa apiksabaanin yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella vasta **20–30 tuntiin** kuluttua (ts. 2 x puoliintumisaika) viimeisen apiksabaaniannoksen jälkeen. Ennen katetrin poistamista on jätettävä vähintään yksi annos väliin. Seuraava apiksabaaniannos voidaan antaa **aikaisintaan 5 tuntiin** kuluttua katetrin poiston jälkeen. Kaikkien antikoagulanttien tavoin kokemus apiksabaanin käytöstä neuraksiaalisen salpauksen yhteydessä on vähäistä, ja siksi apiksabaanin käytössä suositellaan äärimmäistä varovaisuutta (kuva 5).

Potilasta on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien merkkien ja oireiden (esimerkiksi alaraajojen puutuminen tai heikkous, suolen tai rakon toimintahäiriöt) varalta. Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat tarpeen.

Kuva 5



Yliannostuksen ja verenvuodon hoito^{1,2}

Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. On myös harkittava asianmukaisen hoidon aloittamista, kuten verenvuodon tyrehtyttämistä kirurgisesti, jääplasman siirtoa, tai vastalääkkeen antamista tekijä Xa -estäjän vaikutuksen kumoamiseksi. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille koehenkilöille suun kautta annettu apiksabaani enintään 50 mg:n annoksina päivittäin 3–7 vuorokauden ajan (25 mg

kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan tai 50 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Kun terveille koehenkilöille annettiin aktiivihiihtä 2 ja 6 tunnin kuluttua 20 mg:n apiksabaaniannoksesta, keskimääräinen AUC-arvo pieneni vastaavasti 50 % ja 27 % eikä C_{max} -arvo muuttunut. Yksinään annetun apiksabaanin keskimääräinen puoliintumisaika on 13,4 tuntia, ja puoliintumisaika lyheni 5,3 tuntiin, kun aktiivihiihi annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiihi annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaanista. Aktiivihiihtien antamisesta voi siis olla hyötyä apiksabaanin yliannostuksen tai sen tahattoman nauttimisen jälkeen.

Tilanteissa, joissa antikoagulaation kumoaminen on tarpeen henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon takia, tekijä Xa:n estäjien vaikutuksen kumoamiseksi on saatavilla vastalääke. Protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) tai rekombinantititeikijä VIIa:n antoa voidaan harkita. Muutokset trombiinin muodostusta määrittäneessä kokeessa osoittivat apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoutumisen infuusion lopussa ja lähtötason arvot saavutettiin 4 tunnin kuluessa siitä kun 30 minuuttia kestänyt neljän hyytymistekijän PCC-infuusio oli aloitettu terveille koehenkilöille. Neljän hyytymistekijän PCC-valmisteiden käytöstä ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta verenvuodon tyrehtyttämisessä apiksabaania saaneilla henkilöillä. Toistaiseksi ei ole kokemusta rekombinantititeikijä VIIa:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Verenvuodon korjaantumisen perusteella voidaan harkita rekombinantititeikijä VIIa:n antamista uudelleen ja annosta voidaan titrata.

Vaikeissa verenvuodoissa on harkittava veren hyytymiseen perehtyneen asiantuntijan konsultointia, jos tällainen asiantuntija on paikallisesti saatavilla.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta sairastaneille tutkittaville annettiin 5 mg apiksabaania kerta-annoksena suun kautta, hemodialyysi pienensi AUC-arvoa 14 %. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaaniyliannostusta.

Hytytiskokeiden käyttö^{1,2}

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista seuranta, kalibroitu, kvantitatiivinen anti-FXa-määritys saattaa olla hyödyllinen niissä poikkeustilanteissa, joissa tarkemmat tiedot apiksabaanialtistuksesta voivat edesauttaa hoitopäätöksen tekemistä, kuten yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

Protrombiiniaika (PT), INR ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT)

Näissä hytytiskokeissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti, joten niitä ei suositella käytettäväksi apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten arviointin.

Trombiininmuodostuksen määrittämisessä apiksabaani pienensi endogeenistä trombiinipotentiaalia, jolla mitataan trombiinin muodostumista ihmisen plasmassa.

Anti-FXa-määritykset

Apiksabaanilla on osoitettu antiFXa-aktiivisuutta, joka on nähtävissä FXa:n entsyymitoiminnan vähenemisenä useissa kaupallisissa määritystesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määritystä. AntiFXa-aktiivisuudella on lähes suora lineaarinen suhde plasman apiksabaanipitoisuuteen, ja aktiivisuus on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa.

Plasman apiksabaanipitoisuuden ja antiFXa-aktiivisuuden suhde on lähes lineaarinen laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa I alla on kullekin käyttöaiheelle arvioitu vakaan tilan altistus ja antiFXa-aktiivisuus. Kun apiksabaania annetaan lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen laskimotromboembolioiden ehkäisemiseksi, ”peak to trough” -pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,6-kertaista. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville potilaille aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi, ”peak to trough” -pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,7-kertaista. Kun apiksabaania annetaan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitamiseksi ja niiden uusiutumisen ehkäisemiseksi, ”peak to trough” -pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

Taulukko 1

Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja anti-FXa-aktiivisuus				
	Apiksabaani C _{max} (ng/ml)	Apiksabaani C _{min} (ng/ml)	Anti-FXa- aktiivisuus enint. (IU/ml)	Anti-FXa- aktiivisuus väh. (IU/ml)
	Mediaani [5./95. persentiili]			
Laskimotromboembolian ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus				
2,5 mg x 2	77 [41/146]	51 [23/109]	1,3 [0,67/2,4]	0,84 [0,37/1,8]
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: ei-läppäperäinen eteisvärinä				
2,5 mg x 2*	123 [69/221]	79 [34/162]	1,8 [1,0/3,3]	1,2 [0,51/2,4]
5 mg x 2	171 [91/321]	103 [41/230]	2,6 [1,4/4,8]	1,5 [0,61/3,4]
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy				
2,5 mg x 2	67 [30/153]	32 [11/90]	1,0 [0,46/2,5]	0,49 [0,17/1,4]
5 mg x 2	132 [59/302]	63 [22/177]	2,1 [0,91/5,2]	1,0 [0,33/2,9]
10 mg BD	251 [111/572]	120 [41/335]	4,2 [1,8/10,8]	1,9 [0,64/5,8]

* Annos sovitettu kuvassa 2 esitettyjen annoksen pienentämiskriteerien (vähintään kaksi kriteeriä kolmesta) perusteella.

Viitteet

- 1) Apixaban Sandoz 2,5 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhtenveto.
- 2) Apixaban Sandoz 5 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhtenveto.
- 3) Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative hemostasis and the French Study Group on thrombosis and hemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.