

Apiksabaani – lääkärin opas

Tämä lääkärin opas ei korvaa Sislaf (apiksabaani) valmisteyhteenvedoa (SPC). Täydelliset lääkemääräystiedot löytyvät valmisteyhteenvedosta, joka on saatavilla osoitteessa www.fimea.fi.

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

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55 00034 FIMEA

Sisällysluettelo

Potilaskortti	6
Käyttöaihe: Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä	7
Annostus	7
Annoksen pienentäminen	7
Annoksen jääminen väliin.....	7
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.....	8
Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat	8
Potilaat, joille tehdään katetriablaatio.....	8
Potilaat, joille tehdään rytminsiirto.....	9
Käyttöaihe: Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilaille	10
Annostus	10
Annoksen jääminen väliin.....	10
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.....	11
Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat	11
Hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen	11
Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä	11
Käyttöaihe: Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	12
Annostus	12
Annoksen jääminen väliin.....	12
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.....	12
Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat	12
Vaihtaminen apiksabaaniin ja apiksabaanista toiseen lääkehoitoon	13
Potilasryhmät, joiden verenvuotoriski saattaa olla suurentunut	14
Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet.....	16
Hoidon tilapäinen keskeyttäminen	16
Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio.....	17
Yliannostuksen ja verenvuodon hoito	18
Hyytymiskokeiden käyttö	19
Viitteet	20

Potilaskortti

Jokaiselle potilaalle, joka saa apiksabaanihoitoa 2,5 mg:n tai 5 mg:n annoksella, on annettava potilaskortti ja kerrottava antikoagulanttihoidon tärkeydestä ja vaikutuksista. Sislaf®-pakkauksissa (2,5 mg ja 5 mg) on pakkausselosteen lisäksi potilaskortti.

Potilaalle on erityisesti kerrottava lääkehoidon noudattamisen tärkeydestä, verenvuodon oireista ja siitä, milloin 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. Potilasta on myös muistutettava siitä, että hänen on kerrottava terveydenhuollon ammattilaisille Sislaf®-hoidostaan, jos hänelle on tehtävä leikkaus tai jokin muu kajoava toimenpide.

Käyttöaihe:

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä¹

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

Annostus

Suositteltu apiksabaaniannos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna. Apiksabaanitabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan. Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

Aamu: → 5 mg apiksabaania

Ilta: → 5 mg apiksabaania

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, apiksabaanitabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja ottaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti apiksabaanitabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenä-mahaletkun kautta. Murskatut apiksabaanitabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa enintään 4 tuntia.

Annoksen pienentäminen

Suositteltu apiksabaaniannos on 2,5 mg 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).

Suositteltu apiksabaaniannos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa myös niille potilaille, joilla on ainoastaan vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min).

Kriteerit apiksabaaniannokselle 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Ikä ≥ 80 vuotta	Vähintään 2 näistä ominaisuuksista →	2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa
Paino ≤ 60 kg		
Seerumin kreatiniini ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl)		

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min)	→	2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa
--	---	--

Annoksen jääminen väliin

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut apiksabaanitabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dialyysi	Apiksabaania ei suositella
Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min)	Apiksabaania 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 pienentää, jos potilaan ikä, paino ja/tai seerumin kreatiniiniarvo eivät täytä kriteerejä, joiden perusteella annos on pienennettävä 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (ks. annostusta koskeva kohta).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Maksan toiminta on tutkittava ennen apiksabaanihoidon aloittamista. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT / ASAT > 2 x ULN [viitealueen yläraja]) tai joiden kokonaisbilirubiini oli $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle.

Potilaat, joille tehdään katetriablaatio

Apiksabaanihoitoa voidaan jatkaa potilailla, joille tehdään eteisvärinän katetriablaatio.

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Apiksabaanihoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille saatetaan tehdä rytminsiirto.

Jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu antikoagulantilla, vasemman eteisen trombin poissulkemista kuvantamismenetelmän avulla (esim. transesofageaalinen kaikukardiografia [TEE] tai tietokonetomografia [TT]) ennen rytminsiirtoa on harkittava vakiintuneiden lääketieteellisten hoitosuositusten mukaisesti. Niiden potilaiden hoidossa, joilla on havaittu aiempi sydämensisäinen trombi, ennen rytminsiirtoa tulee noudattaa jo vakiintuneita hoitosuosituksia.

Seuraava taulukko koskee potilaita, joiden eteisvärinän tiedetään varmasti alkaneen ≤ 48 tuntia sitten, sekä potilaita, joiden eteisvärinä on kestänyt > 48 tuntia, jotka eivät ole saaneet antikoagulanttihoitoa vähintään 3 viikkoon ja joilta eteistrombit on suljettu pois kuvantamismenetelmällä.

Potilaan tila	Täyttääkö potilas annoksen pienentämisen kriteerit?	Annostus
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)
Ei riittävästi aikaa antaa viittä 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

Kaikilta potilailta, joille tehdään rytminsiirto, on varmistettava ennen rytminsiirtoa, että potilas on ottanut apiksabaania määräyksen mukaan. 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 aikuispotilaille¹

Annostus

Suositeltu apiksabaaniannos 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. Apiksabaanitabletti 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 merkittäviin ohimeneviin riskitekijöihin (esimerkiksi äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio).

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

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä annostus 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa aloitetaan, kun potilasta on ensin hoidettu 6 kuukautta joko apiksabaaniannoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa tai jollakin muulla antikoagulantilla ohjeiden mukaan.

Annostusaikataulu	Aamu	Ilta	Vuorokausiannos
Syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoito (vähintään 3 kuukautta)			
Päivät 1–7: 10 mg kahdesti vuorokaudessa	Kaksi 5 mg:n apiksabaanitablettiä	Kaksi 5 mg:n apiksabaanitablettiä	20 mg
Päivästä 8 eteenpäin 5 mg kahdesti vuorokaudessa	Yksi 5 mg:n apiksabaanitabletti	Yksi 5 mg:n apiksabaanitabletti	10 mg
Syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy 6 kuukauden antikoagulanttihoidon päätyttyä			
2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	Yksi 2,5 mg:n apiksabaanitabletti	Yksi 2,5 mg:n apiksabaanitabletti	5 mg

Hoidon kesto arvioidaan yksilöllisesti ottaen perusteellisesti huomioon hoidosta saatava hyöty ja vastaavasti hoidon aiheuttama verenvuotoriski.

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, apiksabaanitabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja ottaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti apiksabaanitabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenä-mahaletkun kautta. Murskatut apiksabaanitabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa enintään 4 tuntia.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut apiksabaanitabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski	Apiksabaani on vasta-aiheinen
Vaikea maksan vajaatoiminta	Apiksabaania ei suositella
Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B)	Käytä apiksabaania 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 joiden kokonaisbilirubiini oli $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle.

Hemodynaamisesti epävakaa 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

Potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä, voi olla suurentunut verenvuoto- ja laskimotromboemboliariski. Kun apiksabaania harkitaan syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoitoon syöpäpotilaille, hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

Käyttöaihe:

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus¹

Annostus

Suositeltu apiksabaaniannos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna.

Apiksabaanitabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan. Aloitusannos tulee ottaa 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Päättäessään lääkkeen aloitushetken tällä aikavälillä lääkäri voi harkita VTE:n varhaisen profylaksian hyötyjä suhteessa leikkauksen jälkeiseen verenvuotoriskiin.

Potilaalle, jolle tehdään **lonkan tekonivelleikkaus**, lääkkeen suositeltu käyttöaika on **32–38 vuorokautta**.

Potilaalle, jolle tehdään **polven tekonivelleikkaus**, lääkkeen suositeltu käyttöaika on **10–14 vuorokautta**.

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, apiksabaanitabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja ottaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti apiksabaanitabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenä-mahaletkun kautta. Murskatut apiksabaanitabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa enintään 4 tuntia.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut apiksabaanitabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski	Apiksabaani on vasta-aiheinen
Vaikea maksan vajaatoiminta	Apiksabaania ei suositella
Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B)	Käytä apiksabaania 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 joiden kokonaisbilirubiini oli $\geq 1,5$ x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle.

Vaihtaminen apiksabaaniin ja apiksabaanista toiseen lääkehoitoon¹

Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulanteista apiksabaaniin (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavan suunnitellun annoksen kohdalla. Näitä lääkeaineita ei saa antaa samanaikaisesti.

Vaihto K-vitamiiniantagonistista apiksabaaniin

Kun K-vitamiiniantagonistihoido vaihdetaan apiksabaaniin, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoido lopetetaan ja apiksabaanihoito aloitetaan, kun INR-arvo on $< 2,0$.

Lopetetaan varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoido



Seurataan INR-arvoa säännöllisesti, kunnes INR on $< 2,0$



Aloitetaan apiksabaani kahdesti vuorokaudessa

Vaihto apiksabaanista K-vitamiiniantagonistiin

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

Potilasryhmät, joiden verenvuotoriski saattaa olla suurentunut¹

Verenvuotoriski voi olla suurentunut useilla potilasryhmillä, ja tällaisia potilaita on **seurattava tarkoin** vuotokomplikaatioiden oireiden ja löydösten varalta. Apiksabaania on käytettävä **varoen** tilanteissa, joissa verenvuotoriski on suurentunut. Apiksabaanihoito on **lopetettava** vaikean verenvuodon ilmetessä.

Vamma tai sairaus, jota pidetään vakavan verenvuodon merkittävänä riskitekijänä	
Näitä voivat olla: • kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto • maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski • nykyinen tai äskettäinen ruoansulatuskanavan haavauma • pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri vuotoriski • äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio • äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus • äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto • todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.	Apiksabaanin käyttö on vasta-aiheista .

Yhteisvaikutukset muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa	
Antikoagulantit • Fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (esimerkiksi enoksapariini, daltepariini), hepariini johdokset (esimerkiksi fondaparinuksi) • Oraaliset antikoagulantit (esimerkiksi varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani)	Suurentuneen verenvuotoriskin 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.
Trombosyyttiaggregaation estäjät, SSRI-/SNRI-lääkkeet, tulehduskipulääkkeet ja ASA	Apiksabaanin samanaikainen käyttö trombosyyttiaggregaation estäjien kanssa suurentaa verenvuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava, kun apiksabaania käytetään samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), asetyylisalisyylihapon (ASA) ja/tai P2Y12:n estäjien (esimerkiksi klopidoogreeli) kanssa. Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa-reseptorin antagonistien, dipyridamolin, dekstraanin tai sulfiinipyratsonin) tai trombolyyttisten aineiden samanaikaisesta käytöstä on rajallisesti tietoa. Koska tällaisten lääkeaineiden käyttöön liittyy suurentunut verenvuodon riski, ei niiden samanaikaista käyttöä apiksabaanin kanssa suositella.

Tekijöitä, jotka voivat suurentaa altistusta apiksabaanille tai suurentaa plasman apiksabaanipitoisuutta

Munuaisten vajaatoiminta	<i>Katso munuaisten vajaatoimintapotilaita koskevat annossuositukset erikseen kunkin käyttöaiheen kohdalta</i> - Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. - Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä - Jos munuaisten vajaatoiminta on vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min), on käytettävä pienempää apiksabaaniannosta (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 käytettävä pienempää apiksabaaniannosta (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa).
lääkät	- Annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä - Annosta ei tarvitse muuttaa, paitsi jos potilaalla on myös muita annoksen muuttamista puoltavia tekijöitä.
Pieni paino (≤ 60 kg)	- Annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä - Annosta ei tarvitse muuttaa, paitsi jos potilaalla on myös muita annoksen muuttamista puoltavia tekijöitä.
Samanaikainen käyttö sekä CYP3A4:n että P-gp:n voimakkaiden estäjien kanssa	Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa esimerkiksi atsoliryhmän sienilääkkeillä (esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri).
Samanaikainen käyttö sekä CYP3A4:n että P-gp:n ei-voimakkaiden estäjien kanssa	Apiksabaaniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti esimerkiksi amiodaronia, diltiatseemia, flukonatsolia, kinidiiniä, klaritromysiiniä, naprokseenia tai verapamiilia.

Tekijöitä, jotka voivat pienentää altistusta apiksabaanille tai pienentää plasman apiksabaanipitoisuutta

Samanaikainen käyttö sekä CYP3A4:n että P-gp:n voimakkaiden indusoidijien kanssa	- Apiksabaanin samanaikainen käyttö sekä CYP3A4:n että P-gp:n voimakkaiden indusoidijien (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.
--	--

Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet^{1,2}

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

Jos leikkausta tai kajoavaa 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 leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy suurentunut verenvuotoriski. Apiksabaanin puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Koska apiksabaani estää tekijä Xa:ta palautuvasti, sen antikoagulanttivaikutus vähentyy 24–48 tunnin kuluessa viimeksi annetusta annoksesta.

Apiksabaanihoidon lopettaminen ennen elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä

Pieni vuotoriski (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 kajoavaa toimenpidettä
Kohtalainen tai suuri verenvuotoriski (toimenpiteet, joissa kliinisesti merkittävän verenvuodon riskin todennäköisyyttä ei voida poissulkea tai joissa vuotoriski ei ole hyväksyttävä)	Vähintään 48 tuntia ennen elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä

Hoidon tilapäinen keskeyttäminen¹

Potilaan tromboosiriski suurenee, jos antikoagulanttihoito (mukaan lukien apiksabaani) keskeytetään aktiivisen verenvuodon, elektiivisen leikkauksen tai kajoavan toimenpiteen vuoksi. Hoitokatkoksia on vältettävä, ja jos apiksabaaniantikoagulanttihoito 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-/epiduraalipuudutuksen) antaminen tai spinaali-/epiduraalipunktion tekeminen potilaalle, joka saa antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisemiseksi, aiheuttaa spinaali-/epiduraalihematooman riskin. Tällainen hematooma voi johtaa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Kestoepiduraalikatetri tai -intratekaalikatetri on poistettava **vähintään 5 tuntia** ennen ensimmäisen apiksabaaniannoksen antoa.

Suosituksia apiksabaanin käyttöön potilaille, joilla on kestointratekaalikatetri tai kestoepiduraalikatetri

Apiksabaanin käytöstä kestointratekaalikatetrin tai kestoepiduraalikatetrin samanaikaisen käytön kanssa ei ole kliinistä kokemusta. Silloin, kun apiksabaanin käyttö on tarpeen, katetrin saa poistaa apiksabaanin yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella vasta **20–30 tunnin** kuluttua (ts. 2 x puoliintumisaika) viimeisen apiksabaaniannoksen annosta. Ennen katetrin poistamista on lisäksi jätettävä vähintään yksi annos väliin. Seuraava apiksabaaniannos voidaan antaa **aikaisintaan 5 tunnin** kuluttua katetrin poistosta. Kaikkien antikoagulanttien tavoin kokemus apiksabaanin käytöstä neuraksiaalisen salpauksen yhteydessä on vähäistä, ja siksi apiksabaanin käytössä suositellaan tällaisessa tilanteessa suurta varovaisuutta.

Viimeinen tabletti ennen epiduraali-/intratekaalikatetrin poistamista

↓
Odota 20–30 tuntia

↓
Poista katetri

↓
Odota ≥ 5 tuntia

↓
Ensimmäinen tabletti katetrin poistamisen jälkeen

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

Yliannostuksen ja verenvuodon hoito¹

Apiksabaanin yliannostus 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 tekijä Xa:n estäjän vaikutuksen kumoavan vastalääkkeen antamista.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille tutkittaville suun kautta enintään 50 mg:n annoksina päivittäin 3–7 vuorokauden ajan annettu apiksabaani (25 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan tai 50 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Kun terveille tutkittaville annettiin aktiivihiltä 2 ja 6 tunnin kuluttua 20 mg:n apiksabaaniannoksen annosta, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni vastaavasti 50 % ja 27 %, mutta C_{max} -arvo ei muuttunut. Yksinään annetun apiksabaanin keskimääräinen puoliintumisaika lyheni 13,4 tunnista 5,3 tuntiin, kun aktiivihili annettiin 2 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihili annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihilien antamisesta voi siis olla hyötyä apiksabaanin yliannostuksen tai sen tahattoman ottamisen jälkeen.

Tilanteisiin, joissa antikoagulaatio on kumottava hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon takia, on saatavilla apiksabaanin vaikutusta kumoava vastalääke. Myös protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) tai rekombinantin tekijä VIIa:n antoa voidaan harkita. Muutokset trombiinin muodostusta määrittäneessä kokeessa osoittivat apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoutumisen alkavan infuusion lopussa ja palautuvan lähtötasolle 4 tunnin kuluessa siitä, kun 30 minuuttia kestänyt neljän hyytymistekijän PCC-infuusio oli aloitettu terveille tutkittaville. Kliinistä kokemusta ei kuitenkaan ole neljän hyytymistekijän PCC-valmisteiden käytöstä verenvuodon tyrehtyttämiseen apiksabaania saaneilla henkilöillä.

Toistaiseksi ei ole kokemusta rekombinantin tekijä VIIa:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Rekombinantin tekijä VIIa:n uudelleenantoa voidaan harkita ja annosta muuttaa verenvuodon muuttumisen perusteella.

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

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (end-stage renal disease, ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin 5 mg apiksabaania kerta-annoksena suun kautta, hemodialyysi pienensi apiksabaanin AUC-arvoa 14 %. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino apiksabaanin yliannostuksen hoitoon.

Hyttymiskokeiden käyttö¹

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista laboratorioseurantaa, kalibroitu, kvantitatiivinen antifaktori Xa -määritys (antiFXa-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 hyttymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti, joten niitä ei suositella käytettäväksi apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten arviointiin.

Apiksabaanin todettiin vähentävän endogeenistä trombiinipotentiaalia määritettäessä trombiinin muodostusta ihmisen plasmassa.

AntiFXa-määritykset

Apiksabaanilla on myös antiFXa-aktiivisuutta, mikä on nähtävissä tekijä Xa:n entsyymitoiminnan vähenemisenä useissa kaupallisissa määrittystesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määrittystä. AntiFXa-aktiivisuudella on läheinen, suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiivisuus on suurimmillaan silloin, kun apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa on saavutettu. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja antiFXa-aktiivisuudella on lähes lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa 1 on arvioitu jokaiselle käyttöaiheelle vakaan tilan altistus ja antiFXa-aktiivisuus. Kun apiksabaania annetaan lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen laskimotromboembolioiden ehkäisemiseksi, minimi- ja maksimipitoisuuksien välinen vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,6-kertaista. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville potilaille aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi, minimi- ja maksimipitoisuuksien välinen vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,7-kertaista. Kun apiksabaania annetaan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitamiseksi ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisemiseksi, minimi- ja maksimipitoisuuksien välinen vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

Taulukko 1:

Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus (antiFXa-aktiivisuus)				
	Apiksabaani, C _{max} (ng/ml)	Apiksabaani, C _{min} (ng/ml)	Apiksabaani, antiFXa- aktiivisuus enintään (IU/ml)	Apiksabaani, antiFXa- aktiivisuus vähintään (IU/ml)
	Mediaani [5./95. persentiili]			
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus				
2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	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 kahdesti vuorokaudessa*	123 [69–221]	79 [34–162]	1,8 [1,0–3,3]	1,2 [0,51–2,4]
5 mg kahdesti vuorokaudessa	171 [91–321]	103 [41–230]	2,6 [1,4–4,8]	1,5 [0,61–3,4]
Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy				
2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	67 [30–153]	32 [11–90]	1,0 [0,46–2,5]	0,49 [0,17–1,4]
5 mg kahdesti vuorokaudessa	132 [59–302]	63 [22–177]	2,1 [0,91–5,2]	1,0 [0,33–2,9]
10 mg kahdesti vuorokaudessa	251 [111–572]	120 [41–335]	4,2 [1,8–10,8]	1,9 [0,64–5,8]

* Populaatio, jossa annosta muutettiin, kun vähintään kaksi kolmesta annoksen pienentämiskriteeristä (ikä ≥ 80 vuotta, paino ≤ 60 kg tai seerumin kreatiniini ≥ 133 mikromol/l [1,5 mg/dl]) täyttyi.

Viitteet

1 Sislaf-valmisteen (apiksabaani) valmisteyhtenveto.

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.