

LÄÄKKEENMÄÄRÄJÄN OPAS

Apixaban Orion (apiksabaani)

Tämän koulutusmateriaalin tarkoitus on pienentää entisestään apiksabaanin käyttöön liittyvää verenvuotoriskiä sekä auttaa terveydenhuollon ammattilaisia verenvuotoriskin hallinnassa.

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

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

tai osoitteessa www.orion.fi/ota-yhteytta/

tai sähköpostitse drugsafety@orionpharma.com

tai soittamalla numeroon 010 439 8250 (9-17).

Tätä lääkkeenmääräjän opasta ei ole tarkoitettu korvaamaan Apixaban Orion -valmisteyhteenvetoa. Lue tarkemmat ohjeet lääkkeen määräämistä varten valmisteyhteenvedosta.

Lääkärin oppaan digitaalinen versio on saatavilla osoitteessa:

www.orionproductsafety.com

Sisältö

| | |
|--|-----------|
| Potilaskortti | 3 |
| Käyttöaihe: aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä^{1,2} | 4 |
| Annostussuosituksset | 4 |
| Annoksen pienentäminen..... | 4 |
| Väliin jäänyt annos..... | 5 |
| Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta..... | 5 |
| Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta..... | 6 |
| Potilaat, joille tehdään katetriablaatio..... | 6 |
| Potilaat, joille tehdään rytminsiirto..... | 6 |
| Käyttöaihe: syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilailla^{1,2} | 8 |
| Annostussuosituksset..... | 8 |
| Väliin jäänyt annos..... | 9 |
| Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta..... | 9 |
| Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta..... | 9 |
| Hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliatapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen..... | 10 |
| Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä..... | 10 |
| Käyttöaihe: laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuispotilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus¹ | 10 |
| Annostussuosituksset..... | 10 |
| Väliin jäänyt annos..... | 10 |
| Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta..... | 11 |
| Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta..... | 11 |
| Lääkkeen vaihtaminen^{1,2} | 12 |
| Potilasryhmät, joilla on suurentunut verenvuotoriski^{1,2} | 13 |
| Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet^{1,2,3} | 17 |
| Hoidon tilapäinen keskeyttäminen^{1,2} | 18 |
| Spinaali-/epiduraalianestesia tai -pisto¹ | 18 |
| Yliannostuksen ja verenvuodon hoito^{1,2} | 19 |
| Hyytymistestien käyttö^{1,2} | 21 |
| Viitteet | 23 |



Potilaskortti

Kaikille potilaille, joille määrätään Apixaban 2,5 mg tai 5 mg, on annettava potilaskortti, ja potilaille on selitettävä antikoagulanttihoidon merkitys ja hoitoon liittyvät seuraukset.

Lääkärin on erityisesti korostettava potilaalle hoitoon sitoutumisen tärkeyttä, verenvuotojen merkkejä ja oireita sekä hoitoon hakeutumisen kriteerejä.

Potilaskortti sisältää terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuja tietoja potilaan käyttämästä antikoagulanttihoidosta. Lisäksi potilaskortissa on tärkeät yhteystiedot hätätilanteita varten.

Potilaita on neuvottava pitämään potilaskortti aina mukanaan, ja näyttämään se aina terveydenhuollon ammattilaisille. Potilaita on myös muistutettava siitä, että heidän on kerrottava apiksabaanihoidostaan terveydenhuollon ammattilaisille ennen leikkauksia tai muita kajoavia toimenpiteitä.

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

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

Annostussuositukset

Suosittelua apiksabaaniannos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta veden kanssa. Valmiste voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Hoidon pitää olla pitkäkestoista (kuva 1).

|  Aamu |  Ilta |
|--|--|
|  Apixaban Orion 5 mg |  Apixaban Orion 5 mg |

Kuva 1

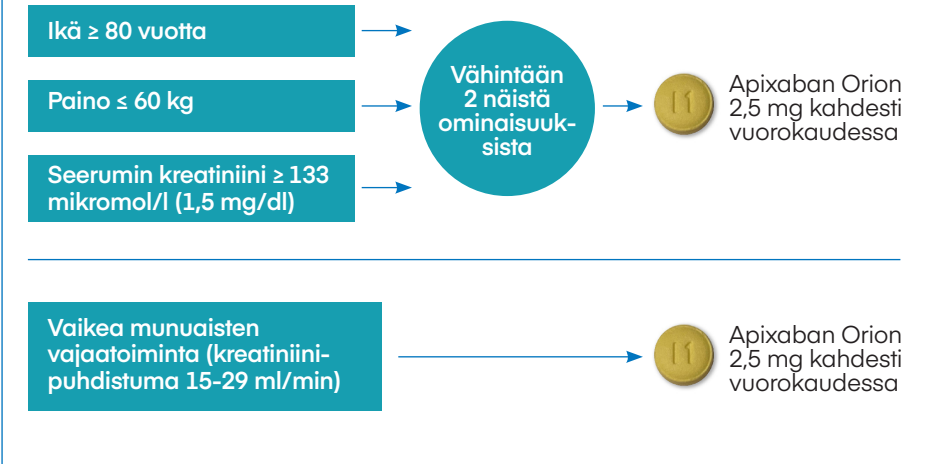
Potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Orion -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen, omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti Apixaban Orion -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai 5-prosenttista glukoosi-vesiliuosta ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta. Murskatut Apixaban Orion -tabletit ovat stabiileja vedessä, 5-prosenttisessä glukoosi-vesiliuoksessa, omenamehussa ja omenasoseessa jopa 4 tuntia.

Annoksen pienentäminen

Potilaille, joilla on vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista, apiksabaanin suositeltava annos on 2,5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa: ikä ≥ 80 vuotta, paino ≤ 60 kg, seerumin kreatiniinipitoisuus ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl) (kuva 2).

Potilaille, joilla on vaikean munuaisten vajaatoiminnan kriteerit (kreatiniinin puhdistuma [CrCl] 15–29 ml/min) täytyvät, apiksabaanin annos on myös 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (kuva 2).

Kriteerit Apixaban Orion – annokselle 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa



Kuva 2

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilaan pitää ottaa unohtunut apiksabaaniannos viipymättä ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

| Munuaisten vajaatoiminta | |
|--|---|
| Dialyysi | Käyttöä ei suositella |
| Munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 15 ml/min) | Käyttöä ei suositella |
| Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min) | Pienennetty annos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa |
| Lievä (CrCl 51–80 ml/min) tai keskivaikea (CrCl 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta | 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa, ellei potilas täytä annoksen pienentämisen kriteerejä iän, painon ja/tai seerumin kreatiniinipitoisuuden perusteella, jolloin annos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. Annoksen pienentäminen ja kuva 2) |

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

| Maksan vajaatoiminta | |
|--|--|
| Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski | Käyttö on vasta-aiheinen |
| Vaikea maksan vajaatoiminta | Käyttöä ei suositella |
| Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -luokka A tai B) | Käytettävä varoen, annosta ei tarvitse muuttaa |

Ennen apiksabaanihoidon aloitusta on tehtävä maksan toimintakokeet. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat suurentuneet seuraavasti: alaniiniaminotransferaasi (ALAT)/aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) > 2 x normaalin viitealueen yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini \geq 1,5 x ULN. Tämän takia apiksabaania on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle.

Potilaat, joille tehdään katetriablaatio

Apixaban Orion -hoitoa ei tarvitse keskeyttää potilailla, joille tehdään eteisvärinän hoitona katetriablaatio.

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Apixaban Orion -hoito 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 kuvantamisohjatun menetelmän avulla (esim. transesofageaalinen kaikukardiografia [TEE] tai tietokonetomografiatutkimus [TT]) on harkittava ennen rytminsiirtoa vakiintuneiden lääketieteellisten hoitosuositusten mukaan.

| Potilaan tila | Tarvitseeko potilas pienennetyn annoksen? | Annostus |
|---|---|--|
| Apiksabaanihoidon aloitus | Ei | 5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta) ennen rytminsiirtoa |
| | Kyllä | 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta) ennen rytminsiirtoa |
| Aika ennen rytminsiirtoa ei riitä 5 apiksabaani-annoksen antoon | Ei | 10 mg:n latausannos vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa, sen jälkeen 5 mg kahdesti vuorokaudessa |
| | Kyllä | 5 mg:n latausannos vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa, sen 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 ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilailla^{1,2}









Annostussuosituks

Suositeltu apiksabaaniannos akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta ensimmäisten 7 päivän ajan ja sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta veden kanssa. Valmiste voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Saatavilla olevien lääketieteellisten hoitosuosituksen mukaan hoidon lyhyt kesto (vähintään 3 kuukautta) perustuu ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäin leikkaus, trauma, immobilisaatio).

Suositeltu apiksabaaniannos syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta veden kanssa. Valmiste voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin 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 kuvan 3 mukaisesti.

| Annostelu |  Aamu |  Ilta | Vuorokausi-annos |
|---|--|--|------------------|
| Syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoito (vähintään 3 kk) | | | |
| Päivät 1-7: 10 mg kahdesti vuorokaudessa |  Apixaban Orion 5 mg Apixaban Orion 5 mg |  Apixaban Orion 5 mg Apixaban Orion 5 mg | 20 mg |
| Päivästä 8 eteenpäin: 5 mg kahdesti vuorokaudessa |  Apixaban Orion 5 mg |  Apixaban Orion 5 mg | 10 mg |
| Syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy 6 kk antikoagulantihoidon päätyttyä | | | |
| 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa |  Apixaban Orion 2,5 mg Apixaban Orion 2,5 mg |  Apixaban Orion 2,5 mg Apixaban Orion 2,5 mg | 5 mg |

Kuva 3

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

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Orion -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen, omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti Apixaban Orion -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai 5-prosenttista glukoosi-vesiliuosta ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta. Murskatut Apixaban Orion -tabletit ovat stabiileja vedessä, 5-prosenttisessä glukoosi-vesiliuoksessa, omenamehussa ja omenasoseessa jopa 4 tuntia.

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilaan pitää ottaa unohtunut Apixaban Orion -annos välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

| Munuaisten vajaatoiminta | |
|--|------------------------------|
| Dialyysi | Käyttöä ei suositella |
| Munuaisten vajaatoiminta (CrCl <15 ml/min) | Käyttöä ei suositella |
| Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min) | Käytettävä varoen |
| Lievä (CrCl 51–80 ml/min) tai keskivaikea (CrCl 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta | Annosta ei tarvitse muuttaa. |

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

| Maksan vajaatoiminta | |
|--|--|
| Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski | Käyttö on vasta-aiheinen |
| Vaikea maksan vajaatoiminta | Käyttöä ei suositella |
| Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -luokka A tai B) | Käytettävä varoen, annosta ei tarvitse muuttaa |

Ennen apiksabaanihoidon aloitusta on tehtävä maksan toimintakokeet. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat suurentuneet seuraavasti: alaniiniaminotransferaasi (ALAT)/aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) > 2 x normaalin viitealueen yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini \geq 1,5 x ULN. Tämän takia apiksabaania on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle.

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

Apixaban Orion -valmistetta ei suositella fraktoimattoman 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 suuri riski sekä laskimo-tromboemبولialle että verenvuodoille. Kun apiksabaania harkitaan syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoitoon syöpäpotilaille, hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.



Käyttöaihe: laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuispotilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus¹

Annossuosituks

Suositteltu Apixaban Orion -annos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta veden kanssa. Valmistetta voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Aloitusannos pitää ottaa 12–24 tuntia leikkauksen jälkeen.

Lääkäri voi harkita aikaisemmin aloitettavan profylaktisen antikoagulanttihoitoon mahdollisia etuja ja leikkauksen jälkeisen verenvuodon riskejä päättäessään lääkityksen aloitusajankohdasta annetun aikaikkunan sisällä.

Potilailla, joille tehdään **lonkan tekonivelleikkaus**, hoidon suositeltava kesto on **32–38 päivää**.

Potilailla, joille tehdään **polven tekonivelleikkaus**, hoidon suositeltava kesto on **10–14 päivää**.

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Apixaban Orion -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen, omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta. Vaihtoehtoisesti Apixaban Orion -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai 5-prosenttista glukoosi-vesiliuosta ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta. Murskatut Apixaban Orion -tabletit ovat stabiileja vedessä, 5-prosenttisessä glukoosi-vesiliuoksessa, omenamehussa ja omenasoseessa jopa 4 tuntia.

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilaan pitää ottaa unohtunut apiksabaaniannos välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

| Munuaisten vajaatoiminta | |
|--|------------------------------|
| Dialyysi | Käyttöä ei suositella |
| Munuaisten vajaatoiminta (CrCl <15 ml/min) | Käyttöä ei suositella |
| Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min) | Käytettävä varoen |
| Lievä (CrCl 51–80 ml/min) tai keskivaikea (CrCl 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta | Annosta ei tarvitse muuttaa. |

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

| Maksan vajaatoiminta | |
|--|--|
| Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski | Käyttö on vasta-aiheinen |
| Vaikea maksan vajaatoiminta | Käyttöä ei suositella |
| Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -luokka A tai B) | Käytettävä varoen, annosta ei tarvitse muuttaa |

Ennen apiksabaanihoidon aloitusta on tehtävä maksan toimintakokeet. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat suurentuneet seuraavasti: alaniiniaminotransferaasi (ALAT)/aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) > 2 x normaalin viitealueen yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini ≥ 1,5 x ULN. Tämän takia apiksabaania on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle.

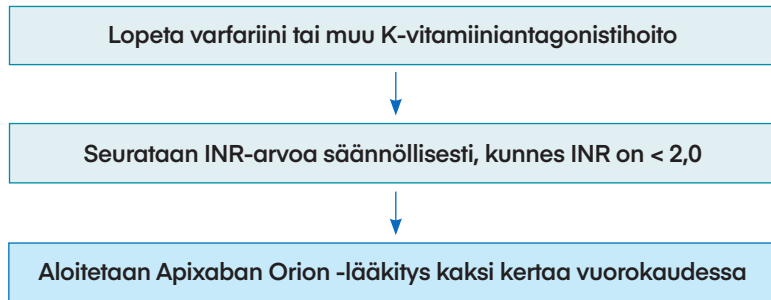
Lääkkeen vaihtaminen^{1,2}

Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulanteista apiksabaaniin (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavasta suunnitellusta annoksesta.

Näitä lääkkeitä ei saa antaa samanaikaisesti.

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Apixaban Orion -valmisteeseen

Kun K-vitamiiniantagonistihoido vaihdetaan apiksabaaniin, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoido pitää lopettaa ja apiksabaanihoito aloittaa, kun INR-arvo on < 2,0 (kuva 4).



Kuva 4

Vaihto Apixaban Orion -valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin

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

Potilasryhmät, joilla on suurentunut verenvuotoriski^{1,2}

Useilla potilasryhmillä on suurentunut verenvuotoriski, ja näitä potilaita on **seurattava huolellisesti** vuotokomplikaatioiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Apiksabaania on **käytettävä varoen**, jos potilaalla on verenvuotoriskiä suurentava tila. Apiksabaanin anto on **lopetettava**, jos vakavaa verenvuotoa ilmenee.

Leesiot ja tilat, jos niitä pidetään merkittävänä vakavan verenvuodon riskitekijöinä, jolloin valmisteiden käyttö on vasta-aiheista.

Näitä ovat:

- Aktiivinen, kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski
- Parhaillaan oleva tai hiljattain ollut ruoansulatuskanavan haavauma
- Pahanlaatuisen kasvain, jonka vuotoriski on suuri
- Hiljattain tapahtunut aivo- tai selkäydinvamma
- Hiljattain tehty aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus
- Hiljattain ollut kallonsisäinen verenvuoto
- Tiedossa olevat tai epäillyt ruokatorven laskimolaaientumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan tai aivojen sisäiset verisuonipoikkeavuudet

Yhteisvaikutukset muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

| | |
|--|--|
| <p>Antikoagulantit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (esim. enoksapariini, daltepariini), hepariinijohdokset (esim. fondaparinuuksi) • Suun kautta otettavat anti-koagulantit (esim. varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani) | <p>Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi apiksabaania ei saa antaa samanaikaisesti muun antikoagulanttihoidon kanssa muutoin kuin poikkeustapauksissa, kuten antikoagulanttihoitoa vaihdettaessa tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksina, jotka ovat välttämättömiä keskuslaskimo- tai valtimokatetrin avoimna pitämiseksi tai katetriablaation yhteydessä hoidettaessa eteisvärinä.</p> |
| <p>Verihiutaleiden aggregaation estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja tulehduskipulääkkeet (NSAID)</p> | <p>Apiksabaanin samanaikainen käyttö verihiutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa suurentaa vuotoriskiä</p> <p>Apiksabaania pitää antaa varoen samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), asetyylisalisyylihapon (ASA) ja/tai P2Y12:n estäjien (esim. klopidooreli) kanssa.</p> <p>Muiden verihiutaleaggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistien, dipyridamolin, dextraanin tai sulfiinipyratsoonin) tai trombolyyttisten aineiden samanaikaisesta käytöstä on rajallisesti tietoa. Koska tällaiset lääkevalmisteet lisäävät verenvuotoriskiä, niiden samanaikaisista käyttöä apiksabaanin kanssa ei suositella.</p> |

Tekijät, jotka voivat suurentaa apiksabaanialtistusta tai apiksabaanin pitoisuutta plasmassa

| | |
|---|---|
| <p>Munuaisten vajaatoiminta</p> | <p><i>Katso munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevat annossuositukset kunkin käyttöaiheen kohdalta.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniini-puhdistuma on < 15 ml/min, eikä dialyysipotilaille • Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta <p>Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min), on määrättävä pienempi apiksabaaniannos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa • Potilaille, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus on ≥ 133 mikromol/l (1,5 mg/dl) ja joiden ikä on ≥ 80 vuotta tai paino ≤ 60 kg on määrättävä pienempi apiksabaaniannos 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa |
| <p>lääkkäät</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei tarvitse muuttaa <p>Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei tarvitse muuttaa, ellei ole muita huomioitavia riskitekijöitä |
| <p>Alhainen kehonpaino ≤ 60 kg</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei tarvitse muuttaa <p>Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei tarvitse muuttaa, ellei ole muita huomioitavia riskitekijöitä |
| <p>Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien käyttö</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Apiksabaania ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla CYP3A4:n ja P-gp:n estäjillä, kuten atsolisienilöäkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). |
| <p>Samanaikainen ei-voimakkaiksi luokiteltujen CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien käyttö</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei tarvitse muuttaa, kun apiksabaania käytetään samanaikaisesti esimerkiksi amiodaronin, klaritromysiinin, diltiatseemin, flukonatsolin, naprokseenin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa |

Tekijät, jotka voivat pienentää apiksabaanialtistusta tai apiksabaanin pitoisuutta plasmassa

Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiden käyttö

- Apiksabaania on käytettävä varoen voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) kanssa, koska samanaikainen käyttö voi pienentää apiksabaanialtistusta noin 50 %

Syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian hoito

- Apiksabaanin käyttöä ei suositella



Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet^{1,2,3}

Apiksabaanihoito on keskeytettävä ennen sellaisia elektiivisiä leikkauksia tai kajoavia toimenpiteitä (pois lukien rytminsiirto tai katetriablaatio), joihin liittyy verenvuotoriski (ks. alla oleva taulukko).

Jos leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä ei voida lykätä, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta ja otettava huomioon vuotoriskin suureneminen. Vuotoriskiä on punnittava toimenpiteen kiireellisyyden suhteen.

Jos apiksabaanihoitoa käyttävä potilas tarvitsee elektiivisen toimenpiteen, kuten leikkauksen tai muun kajoavan toimenpiteen, johon liittyy verenvuotoriskin suureneminen, apiksabaanihoito on keskeytettävä riittävän pitkäksi aikaa ennen toimenpidettä antikoagulanttihoitoon liittyvän vuotoriskin pienentämiseksi. Apiksabaanin puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Koska apiksabaani estää tekijä X:ää palautuvasti, sen antikoagulanttivaikutuksen pitäisi vähentyä riittävästi 24–48 tunnissa viimeisestä annetusta annoksesta.

Apiksabaanihoidon keskeyttäminen ennen elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä

Pieni verenvuotoriski (mukaan lukien toimenpiteet, joissa mahdollisesti ilmenevä verenvuoto on aina vähäinen, ei ole sijainniltaan kriittinen ja/tai on helposti hallittavissa yksinkertaisella mekaanisella hemostaasilla)

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään **24 tuntia** ennen elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä

Kohtalainen tai suuri verenvuotoriski (mukaan lukien toimenpiteet, joissa kliinisesti merkittävän verenvuodon todennäköisyyttä ei voida poissulkea tai joissa vuotoriski ei ole hyväksyttävä)

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään **48 tuntia** ennen elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä

Hoidon tilapäinen keskeyttäminen^{1,2}

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, jos kliininen tilanne sen sallii ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

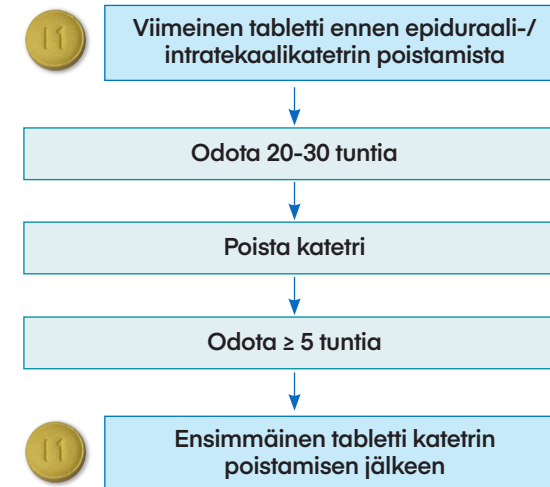
Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio¹

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

Ohje apiksabaanin käyttöön potilaille, joilla on paikoilleen jätetty intratekaali- tai epiduraalikatetri

Apiksabaanin käytöstä kestointratekaalikatetrin tai kestoepiduraalikatetrin kanssa ei ole kliinistä kokemusta. Jos tällainen tilanne ilmenee, apiksabaanin yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on odotettava **20–30 tuntia** (ts. 2 x puoliintumisaika) viimeisen apiksabaaniannoksen jälkeen ja on jätettävä väliin vähintään yksi apiksabaaniannos ennen katetrin poistoa. Katetrin poiston jälkeen seuraava apiksabaaniannos voidaan antaa **aikaisintaan 5 tunnin** kuluttua. Kuten kaikkien antikoagulanttien suhteen, kokemusta valmisteen käytöstä neuraksiaalisen puudutuksen yhteydessä on rajallisesti, ja siksi apiksabaanin samanaikaisessa käytössä neuraksiaalisen salpauksen kanssa on noudatettava suurta varovaisuutta (kuva 5).

Potilaita on seurattava huolellisesti neurologisen tilan heikkenemisen merkkien ja oireiden havaitsemiseksi (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous, suolen tai virtsarakon toiminnan häiriöt). Jos neurologisessa tilassa havaitaan poikkeavuus, diagnoosi on tehtävä ja hoito aloitettava nopeasti.



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. Asianmukaisen hoidon aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti, jääplasman siirto tai hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutuksen kumoavan lääkeaineen anto, on harkittava.

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 merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Kun terveille koehenkilöille annettiin aktiivihiltä 2 ja 6 tunnin kuluttua 20 mg:n apiksabaaniannoksesta, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni vastaavasti 50 % ja 27 % mutta C_{max} -arvo ei muuttunut mitenkään. Yksinään annetun apiksabaanin keskimääräinen puoliintumisaika lyheni 13,4 tunnista 5,3 tuntiin, kun aktiivihiltä annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiltä annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihiltien antamisesta voi siis olla hyötyä apiksabaanin yliannostuksessa tai tahattomassa nauttimisessa.

Tilanteisiin, joissa antikoagulaatio on kumottava hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon takia, on saatavilla hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutusta kumoava lääkeaine. Myös protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) tai rekombinantti tekijä

VII: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 koehenkilöille. Kliinistä kokemusta ei kuitenkaan ole neljän hyytymistekijän PCC-valmisteiden käytöstä verenvuodon tyrehtyttämiseen sellaisilla henkilöillä, jotka ovat saaneet apiksabaania. Toistaiseksi ei ole kokemusta rekombinantti tekijä VII:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Rekombinantti tekijä VII:n uudelleenantoa voidaan harkita ja annosta muuttaa verenvuodon korjaantumisen perusteella.

Vaikeissa verenvuodoissa on harkittava veren hyytymisen 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 hoitaa apiksabaanin yliannostusta.



Hyytymistestien käyttö^{1,2}

Apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista kliinistä seurantaa. Kalibroidusta kvantitatiivisesta antifaktori Xa -määrityksestä voi kuitenkin olla apua poikkeustilanteissa, joissa tarkempi tieto apiksabaanialtistuksesta voi ohjata kliinistä päätöksentekoa, esimerkiksi yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

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

Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti. Niitä ei suositella käytettäväksi arvioitaessa apiksabaanin farmakodynaamisia vaikutuksia.

Trombiinin muodostusta ihmisen plasmassa määrittäneessä kokeessa apiksabaani alensi endogeenistä trombiinipotentiaalia.

Antifaktori Xa -määritykset

Apiksabaanilla on myös antifaktori Xa -aktiivisuutta, mitä osoittaa tekijä Xa:n entsyymi-toiminnan väheneminen useissa kaupallisissa määrittymistesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määritystä. Antifaktori Xa -aktiivisuudella on läheinen, suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiivisuus on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja antifaktori Xa -aktiivisuudella on suurin piirtein lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa 1 on arvioitu vakaan tilan altistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus kullekin käyttöaiheelle. Kun apiksabaania annetaan laskimoiden tromboembolisten tapahtumien ehkäisemiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, "peak-to-trough"-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,6-kertaista. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville 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 syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisemiseksi, "peak-to-trough"-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

Taulukko 1

| Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja antifaktori Xa -aktiivisuus | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | Apiksabaani C _{max} (ng/ml) | Apiksabaani C _{min} (ng/ml) | Apiksabaani antifaktori Xa -aktiivisuus enintään (IU/ml) | Apiksabaani antifaktori Xa -aktiivisuus vähintään (IU/ml) |
| Mediaani [5/95 persentiili] | | | | |
| Laskimotromboembolioiden ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus | | | | |
| 2,5 mg 2 x vrk | 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 2 x vrk* | 123 [69; 221] | 79 [34; 162] | 1,8 [1,0; 3,3] | 1,2 [0,51; 2,4] |
| 5 mg 2 x vrk | 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 2 x vrk | 67 [30; 153] | 32 [11; 90] | 1,0 [0,46; 2,5] | 0,49 [0,17; 1,4] |
| 5 mg 2 x vrk | 132 [59; 302] | 63 [22; 177] | 2,1 [0,91; 5,2] | 1,0 [0,33; 2,9] |
| 10 mg 2 x vrk | 251 [111; 572] | 120 [41; 335] | 4,2 [1,8; 10,8] | 1,9 [0,64; 5,8] |

*Annoksen suhteen vakioitu populaatio kolmesta annoksen pienentämiskriteereistä vähintään kahden perusteella, ks. kuva 2.

Viitteet

1. Orion Corporation. Apixaban Orion® 2,5 mg, kalvopäällysteiset tabletit, valmisteyhteenvedo. Saatavilla osoitteessa www.fimea.fi
2. Orion Corporation. Apixaban Orion® 5 mg, kalvopäällysteiset tabletit, valmisteyhteenvedo. Saatavilla osoitteessa www.fimea.fi
3. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau, JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. 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.

