

WYTYCZNE
DLA LEKARZY

APIXABAN ADAMED (apiksaban)

Wytyczne dla lekarzy nie zastępują
Charakterystyki Produktu Leczniczego
APIXABAN ADAMED (ChPL).

Należy zapoznać się z ChPL zawierającą pełną
informację o produkcie leczniczym.
Niniejszy materiał edukacyjny został opracowany
w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego
ze stosowaniem produktu APIXABAN ADAMED oraz
dostarczenia wytycznych dla fachowego personelu
medycznego, jak postępować
w takim przypadku.

*Zgłaszanie podejrzewanych działań
niepożądanych po uzyskaniu pozwolenia
na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego
jest istotne. Umożliwia to nieprzerwane
monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka
stosowania produktu leczniczego. Osoby należące
do fachowego personelu medycznego powinny
zgłaszać wszelkie podejrzewane działania
niepożądane za pośrednictwem krajowego
systemu zgłaszania.*


ADAMED
Dla Rodziny



Spis treści

Karta ostrzeżeń dla pacjenta	4
Wskazanie terapeutyczne dla dorosłych: Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II) ^{1,2}	5
Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych	5
Zmniejszenie dawki u dorosłych	5
Pominięcie dawki u dorosłych	6
Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	6
Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	7
Dorośli pacjenci poddawani ablacji cewnikowej	7
Dorośli pacjenci poddawani kardiowersji	7
Wskazanie terapeutyczne u dorosłych: Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ŻG i ZP u dorosłych ^{1,2}	9
Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych	9
Pominięcie dawki u dorosłych	10
Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	11
Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	11
Dorośli pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub dorośli pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej	11
Dorośli pacjenci z czynną chorobą nowotworową	11
Wskazanie terapeutyczne u osób dorosłych: Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ¹	12
Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych	12
Pominięcie dawki u dorosłych	12
Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	12
Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	13

Wskazania terapeutyczne u dzieci i młodzieży: Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat ¹⁻⁶	14
Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży	14
Pominięcie dawki u dzieci i młodzieży	15
Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek	15
Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności wątroby	16
Zmiana wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliowego na produkt leczniczy APIXABAN ADAMED i odwrotnie ¹⁻⁶	17
Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt APIXABAN ADAMED	17
Zmiana leczenia z APIXABAN ADAMED na antagonistę witaminy K	17
Pacjenci z potencjalnie większym ryzykiem krwawienia ¹⁻⁶	18
Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne ^{1,2,7}	22
Tymczasowe przerwanie stosowania leku ¹⁻⁶	23
Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe ¹	24
Stosowanie leku APIXABAN ADAMED u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym	24
Postępowanie w przypadku przedawkowania oraz krwawienia ¹⁻⁶	26
Zastosowanie testów koagulacji ¹⁻⁶	28
Czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)	28
Ocena zahamowania aktywności czynnika Xa (FXa)	28
Dzieci i młodzież	29
Informacje dla fachowego personelu medycznego odnośnie zgłaszania działań niepożądanych	31
Referencje	31

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Każdemu pacjentowi otrzymującemu APIXABAN ADAMED należy przekazać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta oraz poinformować o znaczeniu i ryzyku leczenia przeciwzakrzepowego. Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta jest dołączona do każdego opakowania produktu APIXABAN ADAMED (tabletki powlekane 2,5 mg i 5 mg) razem z Ulotką dla Pacjenta.

W szczególności prosimy porozmawiać z pacjentem lub opiekunem o istotności przestrzegania zaleceń lekarskich, objawach przedmiotowych i podmiotowych krwawienia i sytuacjach, w których należy skontaktować się z lekarzem.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera informacje dla fachowego personelu medycznego o leczeniu przeciwzakrzepowym oraz ważne dane kontaktowe na wypadek nagłego zdarzenia. Należy poinformować pacjenta lub opiekuna, aby zawsze posiadał przy sobie Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta i okazywał ją każdej osobie z fachowego personelu medycznego zaangażowanej w opiekę nad pacjentem. Należy również powiedzieć pacjentowi, iż w razie zabiegu chirurgicznego lub innego zabiegu inwazyjnego konieczne jest poinformowanie fachowego personelu medycznego zaangażowanego w opiekę nad pacjentem o przyjmowaniu produktu APIXABAN ADAMED.

Wskazanie terapeutyczne dla dorosłych:

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq II$)^{1,2}

Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych

Zalecana dawka produktu APIXABAN ADAMED to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę popijana wodą, niezależnie od posiłku. Leczenie należy kontynuować długoterminowo (Rysunek 1).

Rysunek 1

RANO	WIECZÓR
 APIXABAN ADAMED 5 mg	 APIXABAN ADAMED 5 mg

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki APIXABAN ADAMED i sporządzić zawiesinę w wodzie lub w 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym, bądź wymieszać z musem jabłkowym i podać natychmiast doustnie. Ewentualnie tabletki APIXABAN ADAMED można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Zawiesina w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym z rozkruszonych tabletek APIXABAN ADAMED jest stabilna przez maksymalnie 4 godziny.

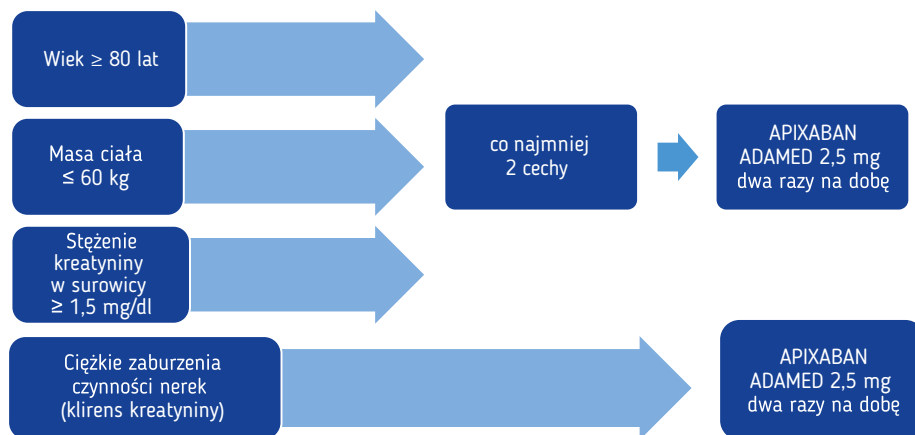
Zmniejszenie dawki u dorosłych

Zalecana dawka produktu APIXABAN ADAMED wynosi 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę u pacjentów z NVAF i z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) (Rysunek 2).

U dorosłych pacjentów z NVAF i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 29 ml/min) należy podawać mniejszą dawkę produktu APIXABAN ADAMED 2,5 mg dwa razy na dobę w celu zapobiegania udarowi mózgu i zatorowości systemowej (Rysunek 2).

Rysunek 2

Kryteria zmniejszenia dawki APIXABAN ADAMED do 2,5 mg dwa razy na dobę



Pominięcie dawki u dorosłych

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	
Dializa	Stosowanie nie jest zalecane
Niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min)	Stosowanie nie jest zalecane
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 29 ml/min)	Zmniejszenie dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę
Łagodne (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub umiarkowane (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzenia czynności nerek	5 mg dwa razy na dobę. Nie ma potrzeby dostosowania dawki, chyba że pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, na podstawie wieku, masy ciała i (lub) stężenia kreatyniny w surowicy (patrz akapit dotyczący zmniejszania dawki u dorosłych).

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	
Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia	Stosowanie jest przeciwwskazane
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Stosowanie nie jest zalecane
Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh)	Stosować z zachowaniem ostrożności Nie ma potrzeby modyfikacji dawki

Przed rozpoczęciem leczenia produktem APIXABAN ADAMED należy wykonać badania czynnościowe wątroby. Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN (górną granicy normy), zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu APIXABAN ADAMED u tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność.

Dorośli pacjenci poddawani ablacji cewnikowej

U pacjentów poddawanych zabiegowi ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków, można kontynuować leczenie produktem APIXABAN ADAMED.

Dorośli pacjenci poddawani kardiowersji

U dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), którzy wymagają wykonania kardiowersji, można rozpocząć lub kontynuować leczenie produktem APIXABAN ADAMED.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwzakrzepowych, przed wykonaniem kardiowersji należy rozważyć wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku z zastosowaniem jednej z metod obrazowania diagnostycznego [np. echokardiografii przezprzełykowej (ang. *transesophageal echocardiography*, TEE) lub tomografii komputerowej (TK)], zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania. U pacjentów, u których wcześniej stwierdzono skrzeplinę wewnątrzsercową, przed wykonaniem kardiowersji należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Status pacjenta	Czy pacjent kwalifikuje się do zmniejszenia dawki?	Schemat dawkowania
Rozpoczęcie leczenia produktem APIXABAN ADAMED	Nie	5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 dnia (5 pojedynczych dawek) przed wykonaniem kardiowersji
	Tak	2,5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 dnia (5 pojedynczych dawek) przed wykonaniem kardiowersji
Niewystarczający czas przed wykonaniem kardiowersji*, aby podać oczekiwany schemat 5 pojedynczych dawek produktu APIXABAN ADAMED dwa razy na dobę przez 2,5 dnia	Nie	Dawka nasycająca 10 mg co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji, a następnie 5 mg dwa razy na dobę
	Tak	Dawka nasycająca 5 mg co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji, a następnie 2,5 mg dwa razy na dobę

Dla wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji, przed jej wykonaniem należy uzyskać potwierdzenie, że przyjmowali oni APIXABAN ADAMED zgodnie z zaleceniami. Decyzje o rozpoczęciu leczenia i czasie jego trwania należy podejmować w oparciu o zawarte w wytycznych zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Wskazanie terapeutyczne u dorosłych: Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych^{1,2}

Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych

Zalecana dawka produktu APIXABAN ADAMED w leczeniu ostrej ZZG i ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę, popijając wodą, niezależnie od posiłku.

Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka produktu APIXABAN ADAMED w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę, popijana wodą, niezależnie od posiłku.

Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem produktu APIXABAN ADAMED w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano na Rysunku 3.

Rysunek 3

Schemat dawkowania	Rano	Wieczór	Dawka dobową
Leczenie ostrej ZZG lub ZP (co najmniej 3 miesiące):			
Dzień 1-7: 10 mg dwa razy na dobę	 APIXABAN ADAMED 5 mg	 APIXABAN ADAMED 5 mg	20 mg
Dzień 8. i kolejne: 5 mg dwa razy na dobę	 APIXABAN ADAMED 5 mg	 APIXABAN ADAMED 5 mg	10 mg
Zapobieganie nawrotom ZZG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia przeciwzakrzepowego:			
2,5 mg dwa razy na dobę	 APIXABAN ADAMED 2,5 mg	 APIXABAN ADAMED 2,5 mg	5 mg

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki APIXABAN ADAMED i sporządzić zawiesinę w wodzie lub w 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym, bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie. Ewentualnie tabletki APIXABAN ADAMED można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Zawiesina w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym z rozkruszonych tabletek APIXABAN ADAMED jest stabilna przez maksymalnie 4 godziny.

Pominięcie dawki u dorosłych

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	
Dializa	Stosowanie nie jest zalecane
Niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min)	Stosowanie nie jest zalecane
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 29 ml/min)	Stosować z zachowaniem ostrożności
Łagodne (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub umiarkowane (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzenia czynności nerek	Nie ma potrzeby modyfikacji dawki

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	
Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia	Stosowanie jest przeciwwskazane
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Stosowanie nie jest zalecane
Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh)	Stosować z zachowaniem ostrożności Nie ma potrzeby modyfikacji dawki

Przed rozpoczęciem leczenia produktem APIXABAN ADAMED należy wykonać badania czynnościowe wątroby. Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych $ALT/AspAT > 2 \times GGN$ (górnej granicy normy) lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times GGN$, wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu APIXABAN ADAMED w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność.

Dorośli pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub dorośli pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

U pacjentów z ZP, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii, stosowanie APIXABAN ADAMED zamiast heparyny niefrakcjonowanej nie jest zalecane, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu APIXABAN ADAMED w tych sytuacjach klinicznych.

Dorośli pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia.

Jeśli rozważa się stosowanie produktu APIXABAN ADAMED w leczeniu ZŻG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Wskazanie terapeutyczne u osób dorosłych:

Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego¹

Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych

Zalecana dawka produktu APIXABAN ADAMED to 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę popijana wodą, niezależnie od posiłku. Pierwszą dawkę należy zażyć 12 do 24 godzin po zabiegu chirurgicznym.

Decydując o czasie podania produktu po zabiegu chirurgicznym, należy rozważyć potencjalne korzyści wcześniejszej antykoagulacji w celu zapobiegania epizodom ŻChZZ i ryzyko krwawienia pooperacyjnego.

U pacjentów po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni.

U pacjentów po zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki APIXABAN ADAMED i sporządzić zawiesinę w wodzie lub w 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym, bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie. Ewentualnie tabletki APIXABAN ADAMED można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Zawiesina w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym z rozkruszonych tabletek APIXABAN ADAMED jest stabilna przez maksymalnie 4 godziny.

Pominięcie dawki u dorosłych

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	
Dializa	Stosowanie nie jest zalecane
Niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min)	Stosowanie nie jest zalecane
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 29 ml/min)	Stosować z zachowaniem ostrożności
Łagodne (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub umiarkowane (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzenia czynności nerek	Nie ma potrzeby modyfikacji dawki

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	
Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia	Stosowanie jest przeciwwskazane
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Stosowanie nie jest zalecane
Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh)	Stosować z zachowaniem ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia produktem APIXABAN ADAMED należy wykonać badania czynnościowe wątroby. Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych $ALT/AspAT > 2 \times GGN$ (górną granicy normy) lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times GGN$, wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu APIXABAN ADAMED w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność.

Wskazania terapeutyczne u dzieci i młodzieży:**Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)****i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat¹⁻⁶**

Nie zaleca się stosowania produktu APIXABAN ADAMED u noworodków oraz dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży

Leczenie produktem leczniczym APIXABAN ADAMED u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego.

Zalecana dawka produktu leczniczego APIXABAN ADAMED jest uzależniona od masy ciała pacjenta (tabela 1). Dawkę należy modyfikować, zgodnie z danym przedziałem masy ciała, w miarę leczenia.

W przypadku masy ciała niewymienionej w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. W oparciu o wytyczne leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia.

Tabela 1

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu APIXABAN ADAMED w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży, w zależności od masy ciała w kg

Postać farmaceutyczna	Masa ciała	Dni 1-7		Dzień 8. i kolejne	
		Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Granulat w kapsułkach otwieranych 0,15 mg	od 4 do < 5	0,6 mg dwa razy na dobę	1,2 mg	0,3 mg dwa razy na dobę	0,6 mg

Granulki powlekane w saszetkach 0,5 mg, 1,5 mg i 2 mg	od 5 do < 6	1 mg dwa razy na dobę	2 mg	0,5 mg dwa razy na dobę	1 mg
	od 6 do < 9	2 mg dwa razy na dobę	4 mg	1 mg dwa razy na dobę	2 mg
	od 9 do < 12	3 mg dwa razy na dobę	6 mg	1,5 mg dwa razy na dobę	3 mg
	od 12 do < 18	4 mg dwa razy na dobę	8 mg	2 mg dwa razy na dobę	4 mg
	od 18 do < 25	6 mg dwa razy na dobę	12 mg	3 mg dwa razy na dobę	6 mg
	od 25 do < 35	8 mg dwa razy na dobę	16 mg	4 mg dwa razy na dobę	8 mg
Tabletki powlekane 2,5 mg i 5 mg	≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

Pominięcie dawki u dzieci i młodzieży

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek

Z danych dotyczących dorosłych i ograniczonych danych dotyczących dzieci i młodzieży wynika, że nie ma konieczności modyfikacji dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu APIXABAN ADAMED u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy go im podawać. U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężkie zaburzenia czynności nerek definiowane są jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (pc.). W badaniu CV185325, u pacjentów w wieku poniżej 2 lat progi definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek, pogrupowane według płci i wieku poporodowego, zestawiono w tabeli 2 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 2

Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325		
Wiek poporodowy (płeć)	Zakres odniesienia GFR (ml/min/1,73 m ² pc.)	Próg kwalifikowalności w odniesieniu do eGFR*
1 tydzień (mężczyźni i kobiety)	41 ± 15	≥ 8
2-8 tygodni (mężczyźni i kobiety)	66 ± 25	≥ 12
8 tygodni do < 2 lat (mężczyźni i kobiety)	96 ± 22	≥ 22
2-12 lat (mężczyźni i kobiety)	133 ± 27	≥ 30
13-17 lat (mężczyźni)	140 ± 30	≥ 30
13-17 lat (kobiety)	126 ± 22	≥ 30

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartz przytóżkowego (Schwartz, G.J. i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek”, co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został zdefiniowany jako eGFR < 30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu APIXABAN ADAMED u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem APIXABAN ADAMED należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Zmiana wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliowego na produkt leczniczy APIXABAN ADAMED i odwrotnie¹⁻⁶

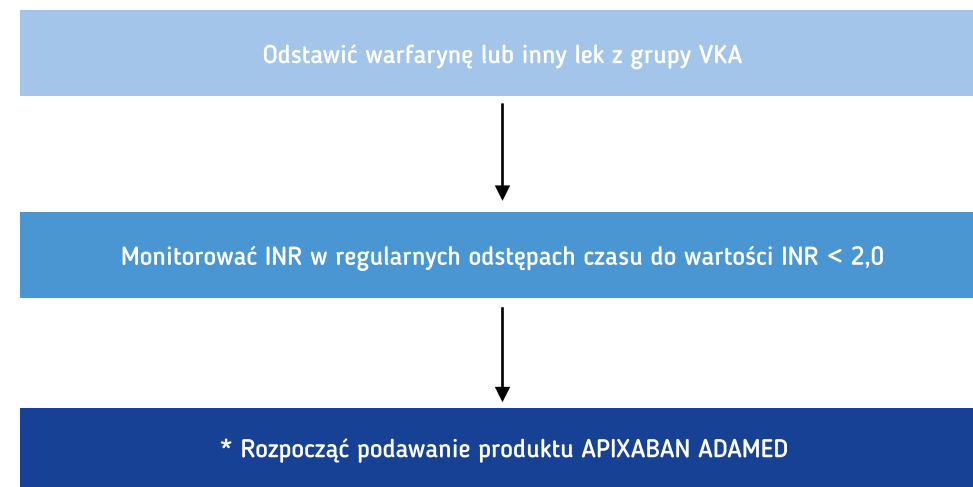
Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt APIXABAN ADAMED (i odwrotnie) można przeprowadzić po kolejnej planowej dawce.

Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt APIXABAN ADAMED

U pacjentów (dorosłych oraz dzieci i młodzieży) leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt APIXABAN ADAMED należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu APIXABAN ADAMED, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2,0 (Rysunek 4).

Rysunek 4



* Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zależności od wskazania.

Zmiana leczenia z APIXABAN ADAMED na antagonistę witaminy K

Brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Przy zmianie leczenia u dorosłych pacjentów z produktu APIXABAN ADAMED na VKA należy nadal podawać APIXABAN ADAMED przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po dwóch dniach jednoczesnego podawania produktu APIXABAN ADAMED i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu APIXABAN

ADAMED. Należy kontynuować jednoczesne podawanie produktu APIXABAN ADAMED i VKA do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie $\geq 2,0$.

Pacjenci z potencjalnie większym ryzykiem krwawienia¹⁻⁶

Niektóre grupy pacjentów są narażone na zwiększone ryzyko krwawienia i powinny być skrupulatnie monitorowane w celu wykrycia objawów przedmiotowych oraz podmiotowych powikłań krwotocznych. APIXABAN ADAMED należy stosować z ostrożnością w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie produktu APIXABAN ADAMED.

Zmiana chorobowa lub stan chorobowy związany z ryzykiem poważnego krwawienia

Obejmuje to:

- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia
- Występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego
- Obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia
- Niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego
- Niedawno przebyta operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna
- Niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe
- Potwierdzona lub podejrzewana obecność zylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu

Sytuacje, w których stosowanie produktu APIXABAN ADAMED jest **przeciwwskazane**

Interakcje z innymi lekami wpływającymi na hemostazę

Leki przeciwzakrzepowe

- Heparyna niefrakcjonowana (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (np. enoksaparyna, dalteparyna), pochodne heparyny (np. fondaparynuks)
- Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, dabigatran)

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie produktu APIXABAN ADAMED z innymi lekami przeciwzakrzepowymi jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznej sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków.

Inhibitory agregacji płytek krwi

Jednoczesne stosowanie produktu APIXABAN ADAMED z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia. Produkt APIXABAN ADAMED należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)/ inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)/ niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i/lub inhibitory P2Y₁₂ (np. kłopidogrel). Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfipirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ leki te zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem APIXABAN ADAMED.

Czynniki zwiększające ekspozycję na produkt APIXABAN ADAMED / zwiększające stężenie produktu APIXABAN ADAMED w osoczu

Zaburzenia czynności nerek	<i>Patrz akapity dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w części zalecenia dotyczące dawkowania dla każdego ze wskazań</i> - Stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z kliresem kreatyniny < 15 ml/min oraz u pacjentów dializowanych - Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek Pacjenci z NVAF - Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 29 ml/min) powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę produktu APIXABAN ADAMED 2,5 mg dwa razy na dobę - Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę produktu APIXABAN ADAMED 2,5 mg dwa razy na dobę
Pacjenci w podeszłym wieku	- Nie ma potrzeby dostosowania dawki Pacjenci z NVAF - Nie ma potrzeby dostosowania dawki, chyba że wystąpią inne czynniki
Dorośli o niskiej masie ciała ≤ 60 kg	- Nie ma potrzeby dostosowania dawki Pacjenci z NVAF - Nie ma potrzeby dostosowania dawki, chyba że wystąpią inne czynniki
Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp	Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie produktu APIXABAN ADAMED u pacjentów otrzymujących równocześnie układowe leczenie np. lekami przeciwgrzybicznymi z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir)

Jednoczesne stosowanie z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp

- Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku APIXABAN ADAMED podczas jednoczesnego podawania z takimi substancjami czynnymi, jak np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna oraz werapamil

Czynniki zmniejszające ekspozycję na produkt APIXABAN ADAMED / zmniejszające stężenie produktu APIXABAN ADAMED w osoczu

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp

- Równoczesne stosowanie produktu APIXABAN ADAMED z silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zieleń dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na APIXABAN ADAMED o ~50% i należy stosować je z ostrożnością
- Leczenie ZZG lub ZP**
- Stosowanie produktu APIXABAN ADAMED nie jest zalecane

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne^{1,2,7}

Produkt APIXABAN ADAMED należy odstawić przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym (z wyjątkiem kardiowersji lub ablacji cewnikowej) obciążonym ryzykiem krwawienia (patrz tabela poniżej).

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia operacji chirurgicznej lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu chirurgicznego.

W przypadku, gdy u pacjenta leczonego produktem APIXABAN ADAMED wymagane jest przeprowadzenie planowej procedury takiej jak, zabieg chirurgiczny lub inny zabieg inwazyjny, obciążony zwiększonym ryzykiem krwawienia, APIXABAN ADAMED należy odstawić wystarczająco wcześniej przed zabiegiem, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwawienia związanego ze stosowaniem leku przeciwzakrzepowego. Okres półtrwania produktu APIXABAN ADAMED wynosi około 12 godzin. Mając na uwadze, że APIXABAN ADAMED jest odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, jego działanie przeciwzakrzepowe powinno ustąpić w ciągu 24 do 48 godzin od przyjęcia ostatniej dawki.

Odstawienie leku APIXABAN ADAMED przed planowym zabiegiem chirurgicznym/ zabiegiem inwazyjnym

Niskie ryzyko krwawienia (w tym interwencje podczas których krwawienie, jeśli wystąpi, będzie minimalne, nie wystąpi w krytycznej lokalizacji i (lub) będzie łatwe do opanowania)	Co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym
Umiarkowane lub wysokie ryzyko krwawienia (dotyczy również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne)	Co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym

Tymczasowe przerwanie stosowania leku¹⁻⁶

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także produktu APIXABAN ADAMED, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych, naraża pacjentów na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania produktu APIXABAN ADAMED z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna oraz osiągnięta została wystarczająca hemostaza.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe¹

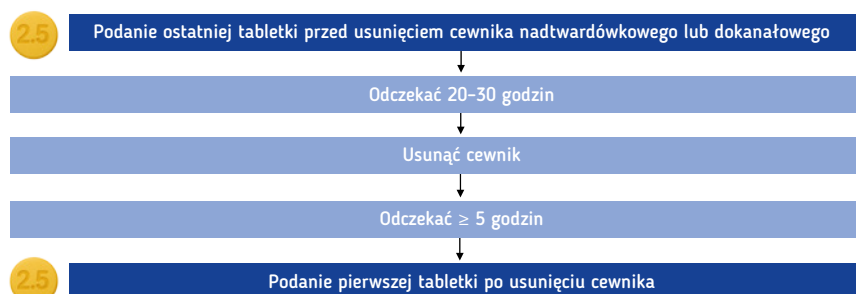
Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki produktu APIXABAN ADAMED.

Stosowanie leku APIXABAN ADAMED u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem produktu APIXABAN ADAMED u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu APIXABAN ADAMED, między podaniem ostatniej dawki produktu APIXABAN ADAMED a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20–30 godzin (tj. $2 \times$ okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę leku. Następną dawkę produktu APIXABAN ADAMED można podać nie wcześniej niż po upływie co najmniej 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych leków przeciwkrzepliwych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu produktu APIXABAN ADAMED w obecności blokady centralnej (Rysunek 5).

Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne rozpoznanie i leczenie.

Rysunek 5



Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących produkt APIXABAN ADAMED. W takich przypadkach należy odstawić produkt APIXABAN ADAMED i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Postępowanie w przypadku przedawkowania oraz krwawienia¹⁻⁶

Przedawkowanie produktu APIXABAN ADAMED może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza, lub zastosowanie leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, APIXABAN ADAMED podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie powodował klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywowanego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg produktu APIXABAN ADAMED zmniejszało średnią wartość pola pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego produktu APIXABAN ADAMED do 5,3 godziny i 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany, odpowiednio, 2 i 6 godzin po przyjęciu produktu APIXABAN ADAMED. Zatem podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania leku APIXABAN ADAMED lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg produktu APIXABAN ADAMED doustnie pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek hemodializa zmniejszała wartość AUC o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania produktu APIXABAN ADAMED.

W sytuacjach, w których niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla osób dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa). Można również rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych produktu APIXABAN ADAMED ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano produkt APIXABAN ADAMED. Obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących

produkt APIXABAN ADAMED. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne produktu APIXABAN ADAMED u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie krzepnięcia krwi.

Zastosowanie testów koagulacji¹⁻⁶

Mimo, że stosowanie produktu APIXABAN ADAMED nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na APIXABAN ADAMED może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagła operacja.

Czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)

U osób dorosłych zmiany wyników badań krzepnięcia stwierdzone po podaniu dawki terapeutycznej były niewielkie, ale wykazywały dużą zmienność. Badania te nie są zalecane do farmakodynamicznej oceny skuteczności produktu APIXABAN ADAMED. W teście generacji trombiny produkt APIXABAN ADAMED zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Ocena zahamowania aktywności czynnika Xa (FXa)

APIXABAN ADAMED wykazuje także działanie anty-Xa (AXA), na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielokrotnym komercyjnym zestawie anty-Xa, jednakże wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych u osób dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogenego heparyny Rotachrom. AXA wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem produktu APIXABAN ADAMED w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia produktu APIXABAN ADAMED w osoczu krwi. Zależność między stężeniem produktu APIXABAN ADAMED w osoczu krwi, a AXA jest w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek produktu APIXABAN ADAMED.

Tabela 3. przedstawia przewidywaną ekspozycję na lek oraz zahamowanie AXA w stanie stacjonarnym w zależności od każdego wskazania dla osób dorosłych. U pacjentów przyjmujących produkt APIXABAN ADAMED w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego wyniki wskazują na około 1,6-krotną różnicę między stężeniami i maksymalnym i minimalnym. U pacjentów z NVAF przyjmujących produkt APIXABAN ADAMED w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej wyniki wskazują na około 1,7-krotną różnicę między stężeniami maksymalnymi i minimalnymi. U pacjentów przyjmujących produkt APIXABAN ADAMED w leczeniu ŻŻG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP, wyniki wskazują na 2,2-krotną różnicę między stężeniami maksymalnymi i minimalnymi.

Tabela 3

Przewidywana ekspozycja na APIXABAN ADAMED oraz zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym u osób dorosłych				
	APIXABAN ADAMED C _{max} (ng/ml)	APIXABAN ADAMED C _{min} (ng/ml)	APIXABAN ADAMED AXA max (j.m./ml)	APIXABAN ADAMED AXA min (j.m./ml)
Mediana [5./95. percentyl]				
Zapobieganie ŻChZZ: po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego				
2,5 mg dwa razy na dobę	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: NVAF				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Leczenie ŻŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacja, w której dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki, jak pokazano na rysunku 2.

Dzieci i młodzież

W badaniach produktu APIXABAN ADAMED z udziałem dzieci i młodzieży zastosowano test STA® Liquid Anti-Xa do pomiaru aktywności APIXABAN ADAMED. Wyniki tych badań wskazują, że liniowa zależność między stężeniem produktu APIXABAN ADAMED a AXA jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania produktu APIXABAN ADAMED jako selektywnego inhibitora czynnika Xa. W tabeli 4 przedstawiono przewidywaną ekspozycję w stanie stacjonarnym oraz AXA dla każdego badania pediatrycznego.

Tabela 4

Przewidywana ekspozycja na APIXABAN ADAMED oraz zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży				
	APIXABAN ADAMED C _{maxss} (ng/ml)	APIXABAN ADAMED C _{minss} (ng/ml)	APIXABAN ADAMED AXA max (j.m./ml)	APIXABAN ADAMED AXA min (j.m./ml)
Średnia geometryczna [% CV]				
Przedziały wagowe od 9 do ≥ 35 kg w badaniu CV185155				
Ekspozycja uzyskana przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży była porównywalna z ekspozycją u dorosłych otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę.	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
Przedziały wagowe od 6 do ≥ 35 kg w badaniu CV185362				
Ekspozycja uzyskana przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży była porównywalna z ekspozycją u dorosłych otrzymujących 5 mg dwa razy na dobę.	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
Przedziały wagowe od 6 do ≥ 35 kg w badaniu CV185325				
Ekspozycja uzyskana przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży była porównywalna z ekspozycją u dorosłych otrzymujących 5 mg dwa razy na dobę.	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]

Informacje dla fachowego personelu medycznego odnośnie zgłaszania działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub

do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Adamed Pharma S.A.

Dział Bezpieczeństwa Farmakoterapii

ul. Mariana Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów k. Warszawy

Tel.: +48 22 732 7707 (całodobowo)

e-mail: pv@adamed.com

Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierająca pozostałe informacje jest dołączona do wytycznych.

Referencje

1. Adamed Pharma S.A., Charakterystyka Produktu Leczniczego APIXABAN ADAMED 2,5 mg tabletki powlekane.
2. Adamed Pharma S.A., Charakterystyka Produktu Leczniczego APIXABAN ADAMED 5 mg tabletki powlekane.
3. Sié P et al. 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. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104(12): 669-676.

Data zatwierdzenia: 22.04.2025



Adamed Pharma S.A.
ul. Mariana Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów k. Warszawy