

Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr;
e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma
yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Apiksaban İçeren Film Kaplı Tablet REÇETELEYİCİ KILAVUZU

Bu Reçeteleyici Kılavuzu, Apiksaban İçeren Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) yerine geçmez. Tüm reçeteleme bilgisi için lütfen KÜB'e bakınız.

Bu eğitim materyali, apiksaban kullanımı ile ilişkili kanama riskini daha da azaltabilmek ve sağlık uzmanlarına bu riski yönetmede rehberlik etmek için sunulmuştur

TARİH: Ağustos 2023

İÇİNDEKİLER

Hasta Bilgi Kartı	3
Terapötik Endikasyon: İnme İçin Bir veya Daha Fazla Risk Faktörü Bulunan Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyonlu (NVAf) Erişkin Hastalarda İnme ve Sistemik Embolinin Önlenmesi	
Doz önerileri	4
Doz azaltımı	4
Atlanan doz	5
Böbrek bozukluğu olan hastalar	5
Karaciğer bozukluğu olan hastalar	6
Kateter ablasyonu uygulanan hastalar	6
Kardiyoversiyon uygulanan hastalar	6
Terapötik Endikasyon: Erişkinlerde Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizmin (PE) Tedavisi ve Rekürren DVT ve PE'nin Önlenmesi	
Doz önerileri	7
Atlanan doz	8
Böbrek bozukluğu olan hastalar	8
Karaciğer bozukluğu olan hastalar	8
Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları veya tromboliz veya pulmoner embolektomi gereken hastalar	9
Aktif kanserli hastalar	9
Terapötik Endikasyon: Elektif Kalça veya Diz Ameliyatı Geçiren Erişkin Hastalarda Venöz Tromboembolik Olayların (VTE) Önlenmesi	
Doz önerileri	10
Atlanan doz	10
Böbrek bozukluğu olan hastalar	10
Karaciğer bozukluğu olan hastalar	11
Başka Bir Tedaviden Apiksabana veya Apiksabandan Başka Bir Tedaviye Geçiş	12
Potansiyel Olarak Daha Yüksek Kanama Riski Olan Popülasyonlar	13
Cerrahi ve Girişimsel Prosedürler	16
Geçici İlaç Kesilmesi	16
Spinal/Epidural Anestezi veya Ponksiyonu	16
Aşırı Doz ve Kanamanın Yönetilmesi	18
Koagülasyon Testlerinin Kullanımı	18
Referanslar	20

HASTA BİLGİ KARTI

2,5 mg veya 5 mg apiksaban reçete edilen her hastaya bir Hasta Bilgi Kartı verilmeli ve antikoagölün tedavinin önemi ve sonuçları açıklanmalıdır.

Özellikle, reçeteleyici, hastalarla tedaviye uyumun önemi, kanama belirtileri ve semptomları ve bir sağlık uzmanından ne zaman destek istemesi gerektiği hakkında konuşmalıdır.

Bu Hasta Bilgi Kartı, sağlık profesyonellerine antikoagölün tedavi hakkında bilgi sağlar ve acil durumlar için önemli iletişim bilgilerini içerir.

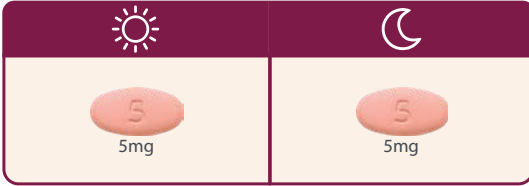
Hastalara, Hasta Bilgi Kartını her zaman yanlarında taşımaları ve her sağlık çalışanına göstermeleri tavsiye edilmelidir. Ayrıca, eğer cerrahi veya invaziv bir prosedür uygulanması gerekiyorsa sağlık profesyonellerine apiksaban kullandıklarını bildirme gereği de hatırlatılmalıdır.

Terapötik Endikasyon: İnme için Bir veya Daha Fazla Risk Faktörü Bulunan Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyonlu (NVAF) Erişkin Hastalarda İnme ve Sistemik Embolinin Önlenmesi^{1,2}

NVAF'da inme için risk faktörleri arasında önceki inme veya geçici iskemik atak, ≥ 75 yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf \geq II) bulunur.

Doz önerileri

Önerilen apiksaban dozu, günde iki kez aç veya tok olarak su ile oral yoldan alınan 5 mg'dir. Tedaviye uzun süreli devam edilmelidir (Şekil 1).



Şekil 1

Tabletleri bütün halde yutamayan hastalar için apiksaban tabletleri su içinde veya %5 glukoz sudaki solüsyonu (G5S) veya elma suyu içinde ezilebilir ve süspansiyon haline getirilebilir veya elma püresi ile karıştırılabilir ve hızlı bir şekilde oral yoldan uygulanabilir. Alternatif olarak, apiksaban tabletleri ezilebilir ve 60 mL su veya G5S içerisinde süspansiyon haline getirilip hızlı bir şekilde bir nazogastrik tüp içinden verilebilir. Ezilmiş apiksaban tabletleri su, G5S, elma suyu ve elma püresi içerisinde 4 saate kadar stabildir.

Doz azaltımı

Aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip hastalarda: ≥ 80 yaş, vücut ağırlığı ≤ 60 kg veya serum kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L), önerilen apiksaban dozu günde iki kez oral yoldan alınan 2,5 mg'dir (Şekil 2).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi [K_{Cr}Cl] 15-29 ml/dak) özel kriteri olan hastalar da ayrıca günde iki kez 2,5 mg apiksaban almalıdır (Şekil 2).

Apiksaban günde iki kez 2.5 mg dozu için kriterler

Yaş ≥ 80 yıl



Vücut ağırlığı ≤ 60 kg



Serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dL
(133 μ mol/L)



En az
2
özellik



2,5 mg
günde iki kez

Tek başına **şiddetli böbrek bozukluğu** (Kırkl 15–29 ml/dak)



2,5 mg
günde iki kez

Şekil 2

Atlanan doz

Bir doz atlanırsa hasta hemen apiksaban dozunu almalı ve daha önce olduğu gibi günde iki kez almaya devam etmelidir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar

Böbrek Bozukluğu

Diyaliz

Önerilmez.

Böbrek yetmezliği
(Kırkl < 15 ml/dak)

Önerilmez.

Şiddetli böbrek bozukluğu
(Kırkl 15–29 ml/dak)

Günde 2,5 mg iki kez dozuna
doz azaltımı

Hafif (Kırkl 51–80 ml/dak) veya
orta (Kırkl 30–50 ml/dak) düzeyde
böbrek bozukluğu

5 mg günde iki kez. Hasta yaşa, vücut ağırlığına ve/veya serum kreatininine göre günde iki kez **2,5 mg'a kadar doz azaltma** kriterlerini yerine getirmediği sürece doz ayarlaması gerekmez (dozlama bölümüne bakın).

Karaciğer bozukluğu olan hastalar

Karaciğer Bozukluğu

Koagülopati ve klinik olarak anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı

Kontrendike.

Şiddetli **karaciğer bozukluğu**

Önerilmez.

Hafif veya orta şiddette **karaciğer bozukluğu** (Child Pugh A veya B)

Dikkatli kullanılmalıdır.
Doz ayarlaması gerekli değildir.

Apiksaban tedavisine başlanılmadan önce karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Yüksek karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST) $>2 \times$ Normal Üst Sınır (NÜS) veya toplam bilirubin $\geq 1,5 \times$ NÜS olan hastalar klinik çalışmalara dâhil edilmemiştir. Bu nedenle apiksaban bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

Kateter ablasyonu uygulanan hastalar

Atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu uygulanan hastalarda apiksaban devam ettirilebilir.

Kardiyoversiyon uygulanan hastalar

Apiksaban, kardiyoversiyon gerekebilecek NVAF hastalarında başlanılabilir veya devam ettirilebilir.

Öncesinde antikoagülan ile tedavi almayan hastalarda, yayınlanmış tıbbi kılavuzlar ile uyumlu olarak, kardiyoversiyondan önce görüntüleme kılavuzlu bir yaklaşım ile (örn. transözofageal ekokardiyografi [TEE] veya bilgisayarlı tomografi taraması [BT]) sol atriyal trombüsün ekarte edilmesi düşünülmelidir. Daha önce trombüs saptanan hastalar için kardiyoversiyon öncesi yayınlanmış tıbbi kılavuzlara uyulmalıdır.

Hasta Durumu

Hasta doz azaltımı için uygun mü?

Doz Rejimi

Apiksaban ile tedavi başlangıcı

Hayır

Evet

Kardiyoversiyondan önce **en az 2,5 gün** (5 ardışık doz) **günde iki kez 5 mg**

Kardiyoversiyondan önce **en az 2,5 gün** (5 ardışık doz) **günde iki kez 2,5 mg**

Kardiyoversiyon öncesi **5 ardışık doz apiksaban uygulaması** için yeterli zaman olmaması

Hayır

Evet

Kardiyoversiyondan **en az 2 saat önce 10 mg** yükleme dozu, ardından **günde iki kez 5 mg**

Kardiyoversiyondan **en az 2 saat önce 5 mg** yükleme dozu, ardından **günde iki kez 2,5 mg**

Kardiyoversiyon uygulanan tüm hastalar için, kardiyoversiyon öncesinde hastanın apiksaban reçete edildiği şekilde aldığı teyit edilmelidir. Kardiyoversiyon uygulanan hastalarda tedaviye başlama ve tedavi süresine ilişkin kararlarda, antikoagölan tedavi için yayınlanmış kılavuz önerileri dikkate alınmalıdır.

Terapötik Endikasyon: Erişkinlerde Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizmin (PE) Tedavisi ve Rekürren DVT ve PE'nin Önlenmesi^{1,2}







Doz önerileri

Akut DVT ve PE tedavisi için önerilen apiksaban dozu, ilk 7 gün boyunca günde iki kez oral yolda alınan 10 mg, ardından aç veya tok olarak günde iki kez oral yoldan alınan 5 mg'dır.

Mevcut tıbbi kılavuzlara göre kısa tedavi süresi (en az 3 ay) majör geçici/geri dönüşümlü risk faktörleri (örn. yakın zamanda cerrahi, travma, immobilizasyon) temelinde düşünülmelidir.

Tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi için önerilen apiksaban dozu, günde iki kez su ile aç veya tok olarak alınan 2,5 mg'dır.

Tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi endikasyonunda, günde iki kez 2,5 mg'lık doz, şekil 3'te gösterildiği gibi günde iki kez 5 mg apiksaban veya başka bir antikoagölan ile 6 aylık tedavinin tamamlanmasının ardından başlatılmalıdır.

Doz Kılavuz	Sabah	Akşam	Günlük Doz
Akut DVT veya PE'nin Tedavisi (en az 3 ay)			
1-7. Gün: Günde iki kez 10 mg →	 5mg 5mg	 5mg 5mg	20 mg
8. Gün ve sonrası: Günde iki kez 5 mg →	 5mg	 5mg	10 mg
6 aylık antikoagölasyon tedavisinin tamamlanmasının ardından tekrarlayan DVT ve/veya PE'nin önlenmesi			
Günde iki kez 2,5 mg →	 2,5mg	 2,5mg	5 mg

Şekil 3

Genel tedavi süresi, kanama riskine karşı tedavi faydasının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra kişiselleştirilmelidir.

Tabletleri bütün halde yutamayan hastalar için apiksaban tabletleri su içinde veya %5 glukoz sudaki solüsyonu (G5S) veya elma suyu içinde ezilebilir ve süspansiyon haline getirilebilir veya elma püresi ile karıştırılabilir ve hızlı bir şekilde oral yoldan uygulanabilir. Alternatif olarak, apiksaban tabletleri ezilebilir ve 60 mL su veya G5S içerisinde süspansiyon haline getirilip hızlı bir şekilde bir nazogastrik tüp içinden verilebilir. Ezilmiş apiksaban tabletleri su, G5S, elma suyu ve elma püresi içerisinde 4 saate kadar stabildir.

Atlanan doz

Bir doz atlanırsa hasta hemen apiksaban dozunu almali ve daha önce olduğu gibi günde iki kez almaya devam etmelidir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar

Böbrek Bozukluğu	
Diyaliz	Önerilmez.
Böbrek yetmezliği (KıvKl <15 ml/dak)	Önerilmez.
Şiddetli böbrek bozukluğu (KıvKl 15–29 ml/dak)	Dikkatli kullanın.
Hafif (KıvKl 51–80 ml/dak) veya orta (KıvKl 30–50 ml/dak) düzeyde böbrek bozukluğu	Doz ayarlamasına gerek yok.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar

Karaciğer Bozukluğu	
Koagülopati ve klinik olarak anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı	Kontrendike.
Şiddetli karaciğer bozukluğu	Önerilmez.
Hafif veya orta şiddette karaciğer bozukluğu (Child Pugh A veya B)	Dikkatli kullanılmalıdır. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Apiksaban tedavisine başlanılmadan önce karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Yüksek karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST) >2 x Normal Üst Sınır (NÜS) veya toplam bilirubin $\geq 1,5$ x NÜS olan hastalar klinik çalışmalara dâhil edilmemiştir. Bu nedenle apiksaban bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları veya tromboliz veya pulmoner embolektomi gereken hastalar

Hemodinamik olarak kararsız olan veya tromboliz veya pulmoner embolektomi uygulanabilecek olan PE'li hastalarda apiksaban fraksiyone heparine alternatif olarak önerilmemektedir.

Aktif kanserli hastalar

Aktif kanseri olan hastalar hem VTE hem de kanama olayları açısından yüksek risk altında olabilirler. Apiksabanın, kanser hastalarında DVT veya PE tedavisinde kullanılması düşünüldüğünde, elde edilecek yararlar risklere karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Terapötik Endikasyon: Elektif Kalça veya Diz Ameliyatı Geçiren Erişkin Hastalarda Venöz Tromboembolik Olayların (VTE) Önlenmesi¹

Doz önerileri

Önerilen apiksaban dozu, günde iki kez su ile aç veya tok olarak oral yoldan alınan 2,5 mg'dır. Başlangıç dozu ameliyattan 12 ila 24 saat sonra alınmalıdır.

Doktorlar, bu süre zarfında uygulama zamanına karar vermek için VTE profilaksisi için erken antikoagülasyonun potansiyel faydalarını ve cerrahi sonrası kanama risklerini göz önünde bulundurmaldırlar.

Kalça protezi ameliyatı geçiren hastalarda önerilen tedavi süresi **32 ila 38 gündür**.

Diz protezi ameliyatı geçiren hastalarda önerilen tedavi süresi **10 ila 14 gündür**.

Tabletleri bütün halde yutamayan hastalar için apiksaban tabletleri su içinde veya %5 glukoz sudaki solüsyonu (G5S) veya elma suyu içinde ezilebilir ve süspansiyon haline getirilebilir veya elma püresi ile karıştırılabilir ve hızlı bir şekilde oral yoldan uygulanabilir. Alternatif olarak, apiksaban tabletleri ezilebilir ve 60 mL su veya G5S içerisinde süspansiyon haline getirilip hızlı bir şekilde bir nazogastrik tüp içinden verilebilir. Ezilmiş apiksaban tabletleri su, G5S, elma suyu ve elma püresi içerisinde 4 saate kadar stabildir.

Atlanan doz

Bir doz atlanırsa hasta hemen apiksaban dozunu almalı ve daha önce olduğu gibi günde iki kez almaya devam etmelidir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar

Böbrek Bozukluğu

Diyaliz

Önerilmez.

Böbrek yetmezliği

(KrKl <15 ml/dak)

Önerilmez.

Şiddetli böbrek bozukluğu

(KrKl 15–29 ml/dak)

Dikkatli kullanın.

Hafif (KrKl 51–80 ml/dak) veya **orta**

(KrKl 30–50 ml/dak) **düzeyde böbrek bozukluğu**

Doz ayarlamasına gerek yok.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar

Karaciğer Bozukluğu

Koagülopati ve klinik olarak anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı

Kontrendike.

Şiddetli **karaciğer bozukluğu**

Önerilmez.

Hafif veya orta şiddette **karaciğer bozukluğu** (Child Pugh A veya B)

Dikkatli kullanılmalıdır.
Doz ayarlaması gerekli değildir.

Apiksaban tedavisine başlanılmadan önce karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Yüksek karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST) >2 x Normal Üst Sınır (NÜS) veya toplam bilirubin $\geq 1,5$ x NÜS olan hastalar klinik çalışmalara dâhil edilmemiştir. Bu nedenle apiksaban bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

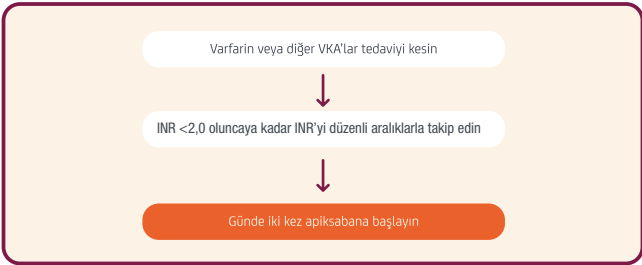
Başka Bir Tedaviden Apiksabana veya Apiksabandan Başka Bir Tedaviye Geçiş^{1,2}

Parenteral antikoagülanlardan apiksabana (ve tersi) geçiş, bir sonraki planlı dozda yapılabilir.

Bu ajanlar aynı anda uygulanmamalıdır.

Vitamin K antagonisti (VKA) tedavisinden apiksabana geçiş

Hastaları VKA tedavisinden apiksaban'a geçirirken, varfarin veya diğer VKA'lar ile tedaviye ara verin ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) <2,0 olduğunda apiksaban tedavisine başlayın (Şekil 4).



Apiksabandan VKA tedavisine geçiş

Hastaları apiksabandan VKA tedavisine geçirirken, VKA tedavisine başladıktan sonra en az 2 gün boyunca apiksaban uygulamasına devam edin. 2 gün apiksaban tedavisi ve VKA tedavisinin birlikte uygulanmasından sonra, bir sonraki planlı apiksaban dozundan önce bir INR kontrolü yapın. INR $\geq 2,0$ olana kadar apiksaban ve VKA tedavisinin birlikte uygulanmasına devam edin.

Potansiyel Olarak Daha Yüksek Kanama Riski Olan Popülasyonlar^{1,2}

Bazı hasta alt gruplarında kanama riski artar ve kanama komplikasyonlarının belirti ve bulguları açısından dikkatle izlenmelidirler. Apiksaban, hemorajik riskin arttığı koşullarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli kanama meydana gelirse apiksaban uygulaması kesilmelidir.

Majör kanama için anlamlı bir risk faktörü olarak kabul edilir ise kullanımın kontrendike olacağı lezyonlar ve durumlar

Aşağıdakileri kapsar:

- Aktif klinik olarak anlamlı kanama
- Koagülopati ve klinik olarak anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı
- Mevcut veya yakın geçmişte gastrointestinal ülserasyon
- Yüksek kanama riski olan malign neoplazmların varlığı
- Yakın geçmişte beyin veya omurilik yaralanması
- Yakın geçmişte beyin, omurga veya oftalmik cerrahi
- Yakın geçmişte kafa içi kanama
- Bilinen veya şüphelenilen özofagus varisleri, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anormallikler

Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler

Antikoagülanlar

- Anfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (örn. enoksaparin, dalteparin), heparin türevleri (örn. fondaparinuks)
- Oral antikoagülanlar (örn. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)

Artan kanama riski nedeniyle apiksaban ve diğer antikoagülan ajanlarla birlikte tedavi, antikoagülan tedaviden tedaviye geçiş esnasında, açık bir merkezi venöz veya arteriyel kateteri korumak için gerekli dozlarda UFH verilirken veya atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında UFH verildiği zaman gibi spesifik koşullar dışında **kontrendikedir**.

Platelet agregasyon inhibitörleri, SSRI'lar/ SNRI'lar ve NSAİİ'lar

- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar)
- Asetilsalisilik asit (ASA)
- Steroid olmayan antienflamatur ilaçlar (NSAİİ'lar)

Apiksabanın antiplatelet ajanlarla birlikte kullanılması kanama riskini artırır.

Hastalara SSRI'lar/SNRI'lar veya ASA dahil NSAİD'ler ile eş zamanlı tedavi edilmese dikkatli olunmalıdır.

- Ciddi kanama ile ilişkili tıbbi ürünlerin, örneğin trombolitik ajanlar, GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tiyienopiridinler (örn. klopidogrel), dipiridamol, dekstran ve sülfipirazon gibi apiksaban ile birlikte kullanılması önerilmez.

Apiksaban maruziyetini artırabilecek/apiksaban plazma düzeylerini artırabilecek faktörler

Böbrek bozukluğu

Her bir ayrı endikasyon için doz önerileri altında böbrek yetmezliği olan hastalar hakkındaki bölümlere bakınız.

- Krkl <15 ml/dk olan hastalarda veya diyalize giren hastalarda kullanılması önerilmez.
- Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

NVAF'lı hastalar

- Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar (Krkl 15-29 ml/dak) günde iki kez 2,5 mg'lık düşük apiksaban dozunu almalıdır.
- 80 yaş veya vücut ağırlığı ≤60 kg ile ilişkili olarak serum kreatininin ≥1,5 mg/dL (133 µmol/L) olan hastalara günde iki kez 2,5 mg'lık düşük apiksaban dozu verilmelidir.

Yaşlılık

- Doz ayarlamasına gerek yok.

NVAF'lı hastalar

- Diğer faktörler ile birlikte kombine olmadığı sürece doz ayarlamasına gerek yok.

Düşük vücut ağırlığı ≤60 kg

- Doz ayarlamasına gerek yok.

NVAF'lı hastalar

- Diğer faktörler ile birlikte kombine olmadığı sürece doz ayarlamasına gerek yok.

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri ile birlikte kullanım

- Apiksaban, azol-antimikotikler (örn. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol ve posakonazol) ve HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir) gibi güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı sistemik tedavi gören hastalarda önerilmez.

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olarak kabul edilmeyen ajanlarla birlikte kullanım

- Diltiazem, naproksen, klaritromisin, amiodaron, verapamil ve kinidin ile birlikte uygulandığında apiksaban için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Apiksaban maruziyetini/apiksaban plazma seviyelerini azaltabilecek faktörler

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile birlikte kullanım

- Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St.John's Wort) ile apiksabanın birlikte kullanımı apiksaban maruziyetinde ~%50 azalmaya neden olabilir ve dikkatle kullanılmalıdır.

DVT veya PE'nin Tedavisi

- Apiksaban önerilmemektedir.

Cerrahi ve Girişimsel Prosedürler¹⁻³

Apiksaban, kanama riski olan elektif cerrahi veya invaziv prosedürlerden (kardiyoversiyon veya kateter ablasyon hariç) önce kesilmelidir (aşağıdaki tabloya bakın).

Ameliyat veya invaziv prosedürler geciktirilemiyorsa, artan kanama riskini göz önünde bulundurarak uygun önlemleri alın. Bu kanama riski, müdahalenin aciliyeti ile birlikte değerlendirilmelidir.

Apiksaban ile tedavi edilen bir hastanın elektif olarak ameliyat olması ya da artmış kanama riski ile ilişkili invaziv bir prosedür gerektirmesi durumunda, apiksaban antikoagülanla ilişkili kanama riskini azaltmak için prosedürden yeterli bir süre önce kesilmelidir. Apiksabanın yarı ömrü yaklaşık 12 saattir. Apiksabanın geri dönüşümlü bir faktör Xa inhibitörü olduğu göz önüne alındığında, antikoagülan aktivitesi, son uygulanan dozdan 24 ila 48 saat içinde azalmalıdır.

Elektif cerrahi/invaziv prosedürden önce apiksabanın kesilmesi

Düşük kanama riski (kanamanın meydana gelmesi durumunda minimal olacağı, yeri itibarıyla kritik olmayan ve/veya basit mekanik hemostaz ile kolayca kontrol edilebileceği müdahaleleri içerir)

Elektif cerrahi veya invaziv prosedürden en az
24 saat önce

Orta veya yüksek kanama riski (klinik olarak anlamlı kanama olasılığının dışlanamayacağı veya kanama riskinin kabul edilemeyeceği müdahaleleri içerir)

Elektif cerrahi veya invaziv prosedürden en az
48 saat önce

Geçici ilaç kesilmesi^{1,2}

Aktif kanama, elektif cerrahi veya invaziv prosedürler için apiksaban dâhil antikoagülanların kesilmesi, hastaların tromboz riskinde artışa neden olur. Tedavide gecikmelerden kaçınılmalı ve herhangi bir nedenle apiksaban ile antikoagülasyonun geçici olarak kesilmesi gerekiyorsa klinik durum izin verdiği ve yeterli hemostaz sağlandığı takdirde tedavi mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır.

Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon¹

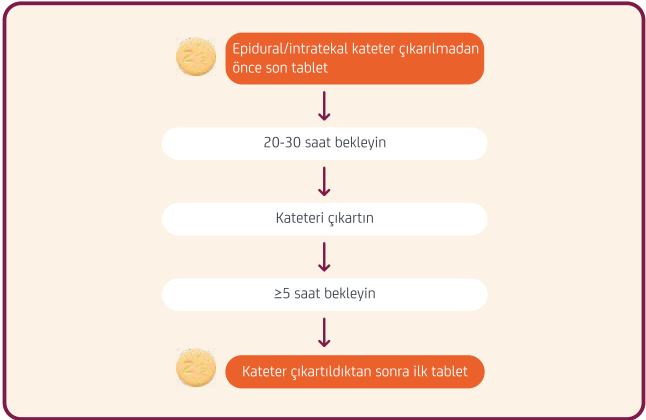
Nöroksiyal anestezi (spinal/epidural anestezi) veya spinal/epidural ponksiyon kullanıldığında, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi edilmekte olan hastalar, uzun süreli veya kalıcı paralizisi ile sonuçlanabilecek epidural veya spinal hematoma gelişim riski altındadır. Ameliyat sonrası yerleştirilmiş olan epidural veya intratekal kateterler ilk apiksaban dozundan en az 5 saat önce çıkartılmalıdır.

Intratekal veya epidural kateter yerleştirilmiş hastalarda apiksaban kullanım kılavuzu

Intratekal veya epidural kateter yerleştirilmiş hastalarda apiksaban kullanımı ile ilgili klinik deneyim yoktur.

Böyle bir ihtiyaç varsa ve apiksabanın genel farmakokinetik özelliklerine dayanarak, son apiksaban dozu ile kateter çekilmesi arasındaki **20 ila 30 saatlik** bir zaman aralığı (yani 2x yarılanma ömrü) geçmeli ve kateter çekilmeden önce en az bir doz atlanmalıdır. Bir sonraki apiksaban dozu, kateter çıkarıldıktan **en az 5 saat** sonra verilebilir. Tüm antikoagülan ilaçlarda olduğu gibi nöroaksiyal blokaj ile ilgili deneyim sınırlıdır ve bu nedenle nöroaksiyal blokaj varlığında apiksaban kullanırken çok dikkatli olunması önerilir (Şekil 5).

Hastalar nörolojik bozukluk belirtileri ve semptomları (örneğin, bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük, bağırsak veya mesane disfonksiyonu) açısından sıklıkla izlenmelidir. Nörolojik bir problem belirlenirse acil tanı ve tedavi gereklidir.



Şekil 5

Aşırı Doz ve Kanamanın Yönetilmesi^{1,2}

Apiksaban doz aşımı, daha yüksek kanama riskine neden olabilir. Hemorajik komplikasyonlar durumunda tedavi kesilmeli ve kanama kaynağı araştırılmalıdır. Uygun tedavinin başlatılması, örn. cerrahi hemostaz, taze donmuş plazma transfüzyonu veya faktör Xa inhibitörleri antidotunun uygulanması düşünülmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, sağlıklı deneklerde 3 ila 7 gün boyunca günde 50 mg'a kadar dozlarda (7 gün boyunca günde iki kez 25 mg veya 3 gün boyunca günde bir kez 50 mg) oral yoldan uygulanan apiksaban ile klinik açıdan anlamlı advers reaksiyonlar görülmemiştir.

Sağlıklı bireylerde, 20 mg'lık bir apiksaban dozunun alınmasından 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulanması, ortalama EAA'yı sırasıyla %50 ve %27 azaltmış ve C_{max} üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Ortalama yarılanma ömrü, apiksaban tek başına uygulandığındaki değer olan 13,4 saatten, aktif kömürün apiksabandan 2 ve 6 saat sonra uygulanması surumunda sırasıyla 5,3 saat ve 4,9 saate düşmüştür. Bu nedenle aşırı doz veya kazara ilaç alımı durumunda aktif kömür uygulanması hastanın yönetiminde yararlı olabilir.

Hayati tehdit eden veya kontrolsüz kanama nedeniyle antikoagülasyonun tersine çevrilmesi gerektiğinde faktör Xa inhibitörleri için bir antidot mevcuttur. Protrombin kompleks konsantrlerinin (PCC'ler) veya rekombinant faktör VIIa'nın uygulanması da düşünülebilir. Trombin üretimi testindeki değişikliklerle gösterildiği gibi apiksabanın farmakodinamik etkilerinin geri çevrilmesi, infüzyonun sonunda belirdiği ve sağlıklı kişilerde 4 faktörlü PCC'nin 30 dakikalık infüzyonunun başlamasından sonraki 4 saat içinde başlangıç değerlerine ulaşmıştır. Bununla birlikte apiksaban alan bireylerde kanamayı tersine çevirmek için 4 faktörlü PCC ürünlerinin kullanımı ile ilgili klinik deneyim yoktur. Halen apiksaban alan bireylerde rekombinant faktör VIIa'nın kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Kanamanın düzelmesine bağlı olarak rekombinant faktör VIIa'nın yeniden dozlanması düşünülebilir ve titre edilebilir.

Yerel mevcudiyete bağlı olarak, majör kanama durumunda bir koagülasyon uzmanına danışılmalıdır.

Tek doz 5 mg apiksaban oral yoldan verildiğinde, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz, EAA'yı %14 azaltmıştır. Bu nedenle hemodiyaliz aşırı dozda apiksaban tedavisinde etkili bir araç olması pek olası değildir.

Koagülasyon testlerinin kullanımı^{1,2}

Apiksaban tedavisi ile rutin klinik izlem gerekli değildir. Bununla birlikte, kalibre edilmiş kantitatif anti-Faktör Xa testi, örn. aşırı doz ve acil cerrahi gibi durumlarda klinik kararlar için apiksaban maruziyeti bilgisinin faydalı olabileceği özel durumlarda kullanılabilir.

Protrombin zamanı (PT), INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

Terapötik dozda bu pıhtılaşma testlerinde beklenen değişiklikler küçüktür ve yüksek derecede değişkenliğe sahiptir. Apiksabanın farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için kullanılmaları önerilmez. Trombin üretimi testinde apiksaban, insan plazmasındaki trombin oluşumunun bir ölçüsü olan endojen trombin potansiyelini azaltmıştır.

Anti-Faktör Xa testleri

Apiksaban ayrıca, birden çok ticari anti-Faktör Xa kitinde Faktör Xa enzim aktivitesindeki azalma ile gösterildiği gibi anti-Faktör Xa aktivitesi gösterir; ancak, sonuçlar kitler arasında farklılık gösterir. Klinik çalışmalardan sadece Rotachrom® Heparin kromojenik analizi için elde edilmiş veriler mevcuttur. Anti-Faktör Xa aktivitesi, apiksaban plazma konsantrasyonu ile yakın direkt doğrusal bir ilişki sergiler ve apiksaban pik plazma konsantrasyonları sırasında maksimum değerlere ulaşır. Apiksaban plazma konsantrasyonu ve anti-Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki, geniş bir apiksaban doz aralığında yaklaşık olarak doğrusaldır.

Tablo 1, her bir endikasyon için öngörülen kararlı durum maruziyetini ve anti-Faktör Xa aktivitesini gösterir. Kalça veya diz protezi ameliyatından sonra VTE'nin önlenmesi için apiksaban alan hastalarda, sonuçlar tepe-vadi seviyelerinde 1,6 kattan daha az dalgalanma göstermektedir. İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi için apiksaban alan NVAF hastalarında, sonuçlar tepe-vadi seviyelerinde 1,7 kattan daha az dalgalanma göstermektedir. DVT ve PE tedavisi veya tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi için apiksaban alan hastalarda ise sonuçlar tepe-vadi seviyelerinde 2,2 kattan daha az dalgalanma göstermektedir.

Öngörülen apiksaban kararlı durum maruziyeti ve anti-Faktör Xa aktivitesi

	Apiksaban C _{max} (ng/ml)	Apiksaban C _{min} (ng/ml)	Anti-Faktör Xa aktivitesi maks (IU/mL)	Anti-Faktör Xa aktivitesi min (IU/mL)
Medyan [5nci, 95nci persentil]				
VTE'nin önlenmesi: elektif kalça ve diz replasman cerrahisi				
2,5 mg günde iki kez	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi: NVAF				
2,5 mg günde iki kez*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg günde iki kez	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi				
2,5 mg günde iki kez	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg günde iki kez	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg günde iki kez	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Şekil 2'de gösterildiği gibi 3 doz azaltma kriterinden en az 2'sinin varlığında doz ayarlanmış popülasyonu

Referanslar

1. 2,5 mg Apiksaban İçeren Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi.
2. 5 mg Apiksaban İçeren Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi.
3. Si P., et al. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.