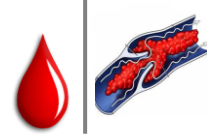


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«Εργαστηριακή παρακολούθηση των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων»

ΟΝΟΜΑ : Κωνσταντίνα Κυριαζή, Ιατρός - Βιοπαθολόγος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : Αναπλ. Καθηγήτρια κα Μαριάννα Πολίτου

ΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: Επίκουρη Καθηγήτρια κα Αργυρή Γιαλεράκη

Λέκτορας κα Σερένα Βαλσάμη

Ακαδημαϊκό Έτος : 2011-2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1

1.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	3
1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	
1.2.1 ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ	4
1.2.2 ΗΠΑΡΙΝΕΣ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ (ΗΜΜΒ)	6
1.2.3 ΗΠΑΡΙΝΟΕΙΔΗ – ΜΗ ΗΠΑΡΙΝΙΚΕΣ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΟΓΛΥΚΑΝΕΣ	8
1.2.4 ΝΕΟΤΕΡΗ ΗΠΑΡΙΝΗ (ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΕΑΣ)	9
1.3 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ, ΜΕ ΗΜΜΒ, ΜΕ FONDAPARINUX SODIUM	9

Κεφάλαιο 2

2.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ (ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ/ΝΚΑΣ)	12
2.2 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	16
2.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ	17
Α) Φαρμακευτική ουσία Dabigatran etexilate , η οποία κυκλοφορεί με το όνομα Pradaxa® της εταιρίας Boehringer Ingelheim	21
Β) Φαρμακευτική ουσία Rivaroxaban , η οποία κυκλοφορεί με το όνομα Xarelto® της εταιρίας Bayer Pharma AG και Janssen Pharmaceuticals	39
Γ) Στην φαρμακευτική ουσία Apixaban , η οποία κυκλοφορεί με το όνομα Eliquis® της εταιρίας Pfizer	55
Δ) Στην φαρμακευτική ουσία Edoxaban , η οποία κυκλοφορεί με το όνομα Lixiana® ή Savaysa® της εταιρίας Diachii Sankyo	69

Κεφάλαιο 3

3.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ	75
3.2 ΤΡΟΠΟΙ ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΥ - Η επιρροή των ΝΟΑC's στις διεθνείς δοκιμασίες	82
3.3 ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ ...	89

Κεφάλαιο 4

4.1 ΑΝΤΙΔΟΤΑ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (ΝΟΑC'S) ΚΑΙ Η ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥΣ	95
Α) Ciraparantag (PER977)	95
Β) Andexanet alfa (AnXa, PRT064445)	96
Γ) Idarucizumab (aDabi-Fab, BI 655075)	96
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	97
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	98

Κεφάλαιο 1

1.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Υπάρχει μία ποικιλία φαρμακευτικών παραγώγων ταχείας δράσης και ευρείας προφύλαξης, τα οποία μπορούν να συσχετιστούν με αιμορραγικές επιπλοκές. Το κάθε αντιπηκτικό ποικίλει ανάλογα με το αποτέλεσμα που έχει στις εξετάσεις ρουτίνας και ειδικότερα στις αντιπηκτικές μεθόδους, και γι' αυτό το λόγο το κάθε φάρμακο μπορεί να χρειάζεται δική του εργαστηριακά μέθοδο για την μέτρηση της συγκέντρωσης και της δραστικότητάς του. Για το λόγο αυτό είναι ουσιώδες οι κλινικοί ιατροί να γνωρίζουν ακριβώς τις κατάλληλες εργαστηριακές μεθόδους για την παρακολούθηση της θεραπείας, να αποφασίζουν την φαρμακευτική συγκέντρωση και να αναγνωρίζουν τις φυσιολογικές και εργαστηριακές μεταβλητές που επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Περαιτέρω οι ασθενείς με αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να αξιολογούνται για θρομβοφιλία ή για αιμορραγικές διαθέσεις. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν το πώς τα αντιπηκτικά επηρεάζουν την ρουτίνα και ειδικότερα τα εργαστηριακά αποτελέσματα της πήξης.¹

Η αντιπηκτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένων των κλασσικών αντιπηκτικών και μιας ποικιλίας νέων αντιπηκτικών από το στόμα, φαρμάκων που ενεργούν άμεσα, χορηγούνται σε εκατομμύρια ανθρώπους ετησίως. Η διάρκεια χορήγησής τους μπορεί να είναι βραχεία ή μακρά.

«Στα αντιπηκτικά ανήκουν οι φαρμακευτικές ουσίες που παρεμποδίζουν την ανεξέλεγκτη και επομένως παθολογική πήξη του αίματος δηλαδή παρεμποδίζουν την δημιουργία θρόμβου. Επομένως στην κατηγορία αυτή ανήκουν και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, μια και τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στη δημιουργία του θρόμβου»².

Κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων:

- Η κλασική ηπαρίνη
- Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους
- Τα ηπαρινοειδή
- Τα αντιπηκτικά από το στόμα (κουμαρινικά)
- Τα νεότερα αντιπηκτικά»

¹ Funk Dorothy M. (Adcock), Coagulation assays and anticoagulant monitoring, American Society of Hematology, 2012, σ. 460. Ειδικότερα παραπέμπει στο Tripodi A. Problems and solutions for testing hemostasis assays whilst patients are on anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2012; 38 (6): 586-592

² ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ Ιωάννη Επ., Αιματολογία. Κλινικό Μέρος, 2010, σ. 1243

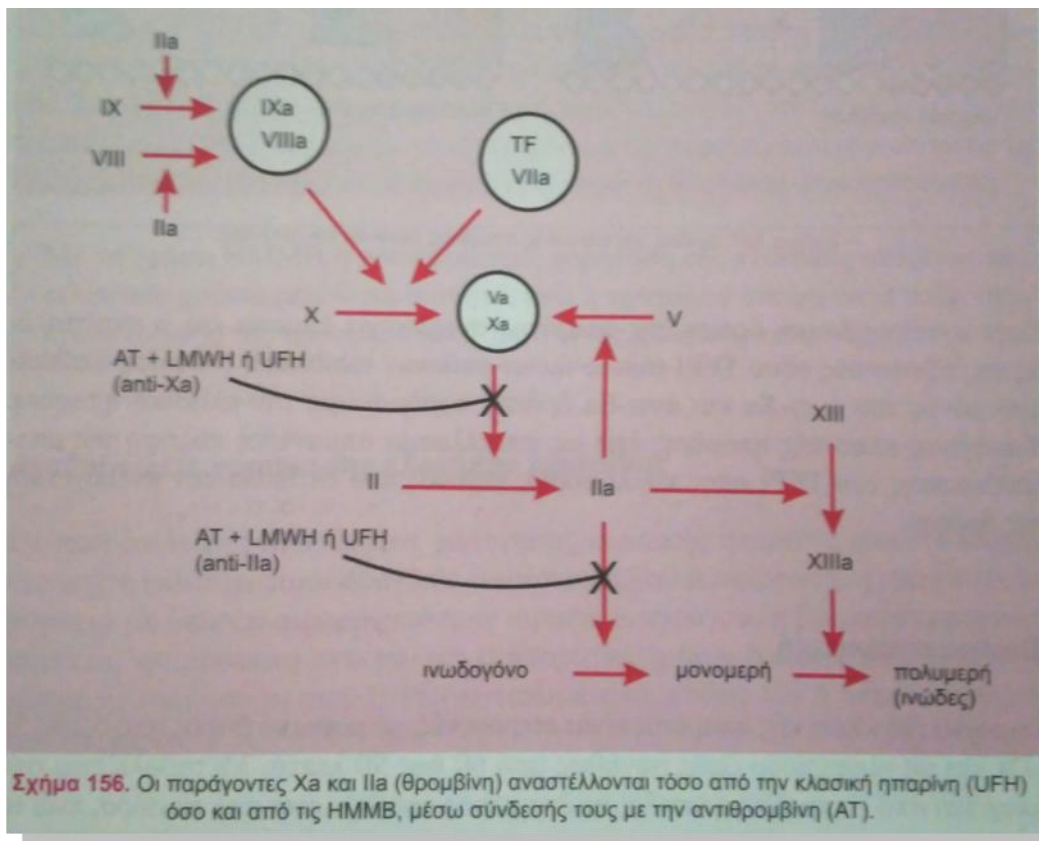
1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1.2.1 ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η κλασική ηπαρίνη είναι «ένας όξινος πολυσακχαρίτης και ειδικότερα μία γλυκοζαμινογλυκάνη (GAG-glycosaminoglycan). Αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες δισακχαριτών αλλά και πεντασακχαριτών, γεγονός που προσδίδει μεγάλη ετερογένεια στο μόριό της. Έτσι, είναι γνωστή και ως **μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη** (UFH-unfractionated heparin), σε αντίθεση με τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους που προέρχονται από την κλασματοποίηση της κλασικής ηπαρίνης»³.

Οι ιδιότητες της κλασικής ηπαρίνης διακρίνονται σε αυτές που σχετίζονται και σε αυτές που δεν σχετίζονται με την αιμόσταση.

Ως μηχανισμός δράσης της κλασικής ηπαρίνης περιγράφεται η αναστολή «τόσο της δράσης της θρομβίνης όσο και της δράσης του παράγοντα Xa. Έχει δηλαδή αντιθρομβινική δράση (αντι-IIa) και ανασταλτική του Xa δράση (αντι-Xa) μέσω της σύνδεσής της με το φυσικό αναστολέα της πήξης αντιθρομβίνη (AT)»⁴.



Η Κλασική ηπαρίνη «μεταβολίζεται στο ήπαρ και από τα προϊόντα αποδομής ένα μέρος αποβάλλεται από τα ούρα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος αποδομείται από τα μακροφάγα του ήπατος. Δε διαπερνά τον πλακούντα. Η δράση της ποικίλλει μεταξύ των ασθενών, διότι παρουσιάζει μη προβλέψιμη βιοδιαθεσιμότητα και ανταπόκριση, έτσι ώστε να απαιτείται συνεχής έγχυση ή πολλαπλές εγχύσεις και επομένως

³ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ Ιωάννη Επ., Αιματολογία. Κλινικό μέρος, σ. 1244

⁴ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1244εξ.

παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ανάλογα με το φαρμακευτικό σκεύασμα χορηγείται ενδοφλεβίως (νατριούχος ηπαρίνη-Heparin/LEO®) ή υποδορίως (ασβεστιούχος ηπαρίνη-Calciarine®)»⁵.

Ως προς τις ενδείξεις χορήγησης της κλασικής ηπαρίνης θεωρείται ότι «αποτελεί το κατεξοχήν αντιπηκτικό φάρμακο ταχείας δράσης. Χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία (θεραπευτική χρήση) και πολύ λιγότερο στην πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου (προφυλακτική χρήση)»⁶.

Σπουδαιότερες αντενδείξεις είναι οι κληρονομικές ή επίκτητες αιμορραγικές διαθέσεις, η βαριά υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία ή θρομβοπενία από χορήγηση ηπαρίνης (ανίχνευση αντί-H/PF4 αντισωμάτων), καθώς και η υπερευαισθησία στο φάρμακο»⁷.

Η κλασική ηπαρίνη χορηγείται «με συνεχή στάγδην έγχυση με τη χρήση ειδικής αντλίας, έτσι ώστε να διατηρείται σταθερή υποπηκτικότητα, χωρίς χάσματα που παρουσιάζονται στη διακεκομμένη ανά 6ωρο ή 12ωρο χορήγησή της. Χορηγείται και με υποδόρια έγχυση, στο προσθιοπλευρικό τοίχωμα της κοιλιάς και στο ύψος του ομφαλού. Επιβάλλεται έλεγχος των αιμοπεταλίων στο αίμα και των ούρων για ερυθροκύτταρα για την πιθανότητα εμφάνισης **θρομβοπενίας** ή **αιμορραγίας** αντίστοιχα. Θρομβοπενία που εμφανίζεται αμέσως μετά τη θεραπεία συνήθως υποχωρεί μετά 2-3 ημέρες (HIT I-heparin-induced thrombocytopenia type I), εάν όμως εμφανισθεί μετά την 7^η ημέρα είναι ανοσολογικής αιτιολογίας και επικίνδυνη (HIT II-heparin-induced thrombocytopenia type II)»⁸.

«Σύμφωνα με το πιο γνωστό **γενικό πρωτόκολλο**, συνιστάται χορήγηση αρχικά 5.000 IU (μέχρι και 10.000 IU για μεγάλους θρόμβους ή πνευμονική εμβολή), στη συνέχεια συνεχής έγχυση 1.280 IU την ώρα για τις πρώτες 6 ώρες και προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τα επίπεδα του APTT ή της αντι-Χα δραστικότητας»⁹.

Όμως, «η ετερογένεια του μορίου της κλασικής ηπαρίνης, μαζί με τις αιμορραγικές και σπανιότερα θρομβωτικές (θρομβοπενία από χορήγηση ηπαρίνης) ή ανοσολογικές επιπλοκές που παρουσιάζει (αντίσταση στη χορήγηση ηπαρίνης), οδήγησε τις μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες σε σταδιακή κλασματοποίησή της για να αυξηθεί η εκλεκτική της δράση»¹⁰.

Αντιηπαρίνες

«Ουσίες που εξουδετερώνουν την ηπαρίνη. Στις ουσίες αυτές ανήκουν ο αιμοπεταλιακός παράγοντας 4 (PF4-platelet factor 4) και η πρωταμίνη»¹¹.

Ο πρώτος αναστέλλει την ηπαρίνη σχηματίζοντας μαζί της ισομοριακό σύμπλεγμα, ενώ η δεύτερη, η θειική πρωταμίνη (Protamine sulphate/LEO®), εξουδετερώνει την ηπαρίνη παίρνοντας τη θέση της στο σύμπλεγμα AT/ηπαρίνη.

⁵ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1246

⁶ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1246

⁷ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1247

⁸ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1247εξ.

⁹ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1248

¹⁰ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1251

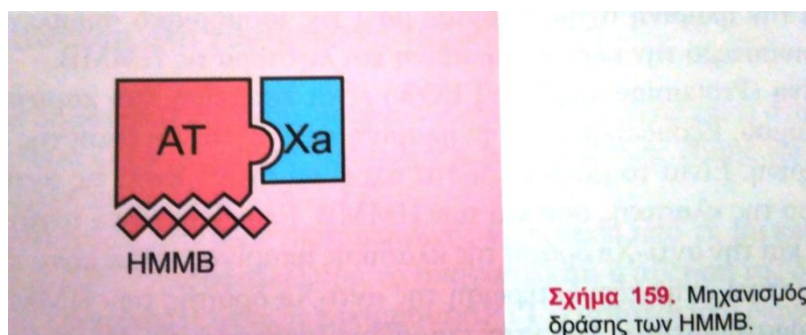
¹¹ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1250

1.2.2 ΗΠΑΡΙΝΕΣ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ (HMMB)

Αποτέλεσμα της κλασματικοποίησης της κλασικής ηπαρίνης, ήταν η παρασκευή των ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (HMMB), οι οποίες «εμφανίζουν μειωμένη την αντιθρομβινική δράση, αναλλοίωτη, όμως, την αντι-Χα δράση»¹².

Συνοπτικά, οι ιδιότητες των HMMB διακρίνονται ως προς τις αντιπηκτικές τους ιδιότητες σε αυτές που αναστέλλουν την θρομβίνη (IIa) και τον παράγοντα Χα, και που απελευθερώνουν τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) ενώ ως προς τις ινωολυτικές τους ιδιότητες σε αυτές, που απελευθερώνουν τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και που αναστέλλουν τη δράση του αναστολέα της ινωδόλυσης μέσω της θρομβίνης (TAFI). Επίσης, εκφράζουν ρυθμιστικές ιδιότητες στο ενδοθήλιο, αντιδρούν έντονα με τους αυξητικούς παράγοντες, ρυθμίζουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, διέρχονται ενδογενείς φραγμούς και ασκούν λιπολυτική-αντιθρομβωτική δράση με την απελευθέρωση ενδογενών αντιπηκτικών ενζύμων.

Οι HMMB (LMWH-low molecular weight heparins), είναι πεντασακχαρίτες, δηλαδή σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη έχουν μικρό μήκος αλυσίδας σακχαρών. Γι' αυτό το λόγο η θρομβίνη δεν έχει την δυνατότητα να μετακινηθεί κατά μήκος της αλυσίδας και δεν είναι σε θέση να συνδεθεί με την AT. Έτσι οι HMMB και ιδιαίτερα οι μικρότερου μοριακού βάρους HMMB, έχουν ως κύρια την αντι-Χα δράση και ως δευτερεύουσα την αντιθρομβινική δράση, δηλαδή την εξουδετέρωση της θρομβίνης μέσω της AT.



Σχήμα 159. Μηχανισμός δράσης των HMMB.

Ως προς τις κλινικές ενδείξεις χορήγησης των HMMB θεωρείται ότι «εκτός από την αντιθρομβωτική τους δράση διαθέτουν και πολλές άλλες μη αντιθρομβωτικές ιδιότητες, οι οποίες τις καθιστούν χρήσιμες και σε πολλά μη θρομβωτικά νοσήματα»¹³.

Στις **ενδείξεις προφυλακτικής χορήγησης** περιλαμβάνεται α) η γυναικολογική χειρουργική (και η κύηση), β) το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, γ) η σηψαιμία, δ) το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ε) η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, στ) ο παρατεταμένος κλινοστατισμός, ζ) η ομόζυγη ανεπάρκεια πρωτεΐνης C.

Στις **ενδείξεις θεραπευτικής χορήγησης** HMMB περιλαμβάνεται α) η «εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση», β) η πνευμονική εμβολή, γ) η ασταθής στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST.

¹² ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1251

¹³ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1254

Σπουδαιότερες **αδυναμίες από τη χορήγηση ΗΜΜΒ** είναι:¹⁴

- Η δυσκολία ανάπτυξης μεθόδου που να σχετίζει τις διάφορες ΗΜΜΒ με τη δόση χορήγησης.
- Διαφορετική δόση θεραπευτικής χορήγησης σε διάφορες ομάδες ασθενών.
- Δυσκολία καθορισμού δοσολογίας σε άτομα πολύ μικρού ή πολύ μεγάλου σωματικού βάρους.
- Ανάγκη άμεσης σύγκρισης μεταξύ των διαφόρων ΗΜΜΒ.
- Ανάγκη ελέγχου της αντι-Χα δραστηριότητας σε ορισμένες ομάδες ασθενών.

Εμπορικά σκευάσματα ΗΜΜΒ που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι τα ακόλουθα (κατά αλφαβητική σειρά):¹⁵

Dalteparin (Fragmin®), enoxaparin (Clexane®), nadroparin (Fraxiparine®), reviparin (Clivarin®), tinzaparin (Innohep®) και η νεότερη bemiparin (Ivor®).

Συνήθης προφυλακτική δόση/ χαμηλή δόση	Συνήθης θεραπευτική δόση/ πλήρης δόση
Bemiparin (Ivor®) 2.500 - 3.500 IU κάθε 24 ώρες υποδορίως	
Dalteparin (Fragmin®) 2.500-5.000 IU κάθε 24 ώρες υποδορίως	100-120 IU / χ.β.σ. κάθε 12 ώρες υποδορίως
Enoxaparin (Clexane®) 40 mg (4.000 IU) κάθε 24 ώρες υποδορίως	1 mg (100 IU) / χ.β.σ. κάθε 12 ώρες ή 1.5 mg (150 IU) / χ.β.σ. κάθε 24 ώρες υποδορίως
Nadroparin (Fraxiparine®) 7.500 IU ή 40-60 IU/χ.β.σ. κάθε 24 ώρες υποδορίως	100 IU / χ.β.σ. κάθε 12 ώρες υποδορίως
Reviparin (Clivarin®) 4.200 IU κάθε 24 ώρες υποδορίως	175 IU /χ.β.σ. κάθε 24 ώρες υποδορίως
Tinzaparin (Innohep®) 3.500 IU ή 50-70 IU/χ.β.σ. κάθε 24 ώρες υποδορίως	175 IU/χ.β.σ. κάθε 24 ώρες υποδορίως

Αντι-ΗΜΜΒ

«Ουσίες που εξουδετερώνουν τις ΗΜΜΒ είναι ο PF4 και η θειική πρωταμίνη, όπως και στην κλασική ηπαρίνη. Σε σύγκριση όμως με την κλασική ηπαρίνη, ο PF4 εξουδετερώνει πολύ λιγότερο τις ΗΜΜΒ, ενώ για την εξουδετέρωση της αντι-Χα δράσης τους απαιτείται πολύ μεγαλύτερη δόση θειικής πρωταμίνης»¹⁶.

¹⁴ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1255

¹⁵ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1256

¹⁶ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1257

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη τα πλεονεκτήματα των ΗΜΜΒ είναι πολλά και σημαντικά. Αναλυτικά υπάρχει¹⁷:

- Μεγάλη αποτελεσματικότητα στη θρομβοπροφύλαξη.
- Μικρότερος κίνδυνος αιμορραγίας.
- Μικρότερος κίνδυνος θρομβοπενίας από χορήγηση ηπαρίνης.
- Συγκεκριμένη δόση.
- Χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα.
- Χρήση σε προετοιμασμένες σύριγγες.
- Συνήθως δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος.

1.2.3 ΗΠΑΡΙΝΟΕΙΔΗ – ΜΗ ΗΠΑΡΙΝΙΚΕΣ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΟΓΛΥΚΑΝΕΣ

Ως ηπαρινοειδή ονομάζονται «συνθετικά ή ημισυνθετικά παράγωγα με δράση ανάλογη των μη ηπαρινικών γλυκοζαμινογλυκάνων που παράγονται με χημική παρέμβαση από τις ίδιες πηγές»¹⁸.

Οι μη ηπαρινικές γλυκοζαμινογλυκάνες είναι «ενδογενείς ηπαρίνες, ουσίες που εμφανίζουν στενή δομική συγγένεια με την ηπαρίνη, πλην όμως διαθέτουν ορισμένες μόνο ιδιότητες της κλασικής ηπαρίνης και συνήθως μικρή αντιπηκτική δράση. Οι ουσίες αυτές ασκούν συγκεκριμένη λιπολυτική δράση και μικρή αντιπηκτική, με σημαντική μείωση της θνητότητας ασθενών με στεφανιαία νόσο. Οι μοναδική εκπρόσωποι των μη ηπαρινικών γλυκοζαμινογλυκάνων που διαθέτουν ουσιαστική αντιπηκτική ιδιότητα είναι η θειική ηπαράνη και η θειική δερματάνη. Η θειική ηπαράνη μεταβολίζεται κυρίως στους νεφρούς και η κύρια αντιπηκτική δράση της είναι η αντι-Χα δραστηριότητα που οφείλεται στη σύνδεσή της με την αντιθρομβίνη. Η θειική δερματάνη έχει μικρότερη αντιθρομβινική δραστηριότητα που οφείλεται στη σύνδεσή της με τον συμπαράγοντα II της ηπαρίνης (HCoFII), ενώ δεν συνδέεται με την αντιθρομβίνη».¹⁹

Από τα σκευάσματα με κλινική χρήση των μη ηπαρινικών γλυκοζαμινογλυκανών αναφέρουμε ενδεικτικά την μεσογλυκάνη (mesoglycan), την λομοπαράνη (lomotoparan) και την σουλοδεξίδη (sulodexide).²⁰

Στα ηπαρινοειδή ανήκει η νταναπαροΐδη (danaparoid-Orgaran®), η οποία είναι ένα ηπαρινοειδές που περιέχει τις μη ηπαρινικές γλυκοζαμινογλυκάνες θειική ηπαράνη και θειική δερματάνη.²¹ «Διαθέτει κυρίως την αντι-Χα δράση της ηπαρίνης και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, γ' αυτό και συνήθως δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος. Όταν χρειασθεί συνιστάται έλεγχος της αντι-Χα δραστηριότητας και όχι του ΑΡΤΤ. Παρουσιάζει σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές και η χορήγησή της ως αντιπηκτικό είναι περιορισμένη, με μοναδική ένδειξη στη θρομβοπενία μετά από χορήγηση ηπαρίνης. Η νταναπαροΐδη δε διέρχεται τον πλακούντα και γι' αυτό χρησιμοποιείται κατά την κύηση σε περιστατικά με θρομβοπενία μετά από χορήγηση ηπαρίνης».²²

¹⁷ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1254

¹⁸ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1258

¹⁹ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1257εξ.

²⁰ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1258

²¹ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1258

²² ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1258

1.2.4 ΝΕΟΤΕΡΗ ΗΠΑΡΙΝΗ (ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΕΑΣ)

«Η Φονταπαρινόξη (Fondaparinux sodium - Arixtra®) είναι ένας πεντασακχαρίτης δεύτερης γενιάς που παρασκευάζεται εξ ολοκλήρου με χημική σύνθεση και αποτελεί τον πρώτο εκπρόσωπο των έμμεσων αναστολέων του παράγοντα Χα. Η δράση της βασίζεται στην εκλεκτική σύνδεσή της με την αντιθρομβίνη (ΑΤ), η οποία έχει ισχυρή αντιθρομβινική (αντι-IIa), αλλά και ισχυρή αντι-Χα δράση. Η εκλεκτική σύνδεση της φονταπαρινόξης με την ΑΤ αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τη συγγένεια της ΑΤ για τον παράγοντα Χα, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την ανασταλτική δράση της ΑΤ στον παράγοντα Χα.

Χορηγείται παρεντερικά και αποβάλλεται σχεδόν πλήρως από τους νεφρούς ως αμετάβλητη ουσία, ενώ ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής (περίπου 17 ώρες) επιτρέπει τη χορήγησή της μία φορά την ημέρα.

Στις συνιστώμενες δόσεις δεν επιδρά στους χρόνους PT και APTT και έτσι, οι δείκτες αυτοί δεν είναι κατάλληλοι για να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια της παρακολούθησης. Συνιστάται η μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας».²³

«Η φονταπαρινόξη έχει αποδειχθεί ότι είναι μία ισχυρή αντιθρομβωτική ουσία και προς το παρόν χορηγείται μόνο για την προφύλαξη από τη μετεγχειρητική φλεβική θρόμβωση και για την αρχική αντιπηκτική αγωγή της φλεβικής θρόμβωσης στη θέση της κλασικής ηπαρίνης ή των HMMB.»²⁴

1.3 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ, ΜΕ HMMB, ΜΕ FONDAPARINUX SODIUM

Η αντιπηκτική αγωγή της κλασικής ηπαρίνης, των HMMB και του Fondaparinux Sodium επιτυγχάνεται μέσω της αντιθρομβίνης, η οποία επιταχύνει σημαντικά την αναστολή των ενεργοποιημένων παραγόντων II (FII), FIX, FX, FXI και FXII, οι οποίοι δρουν ως μη ειδικοί αναστολείς στο εργαστήριο. Η έκφραση του αποτελέσματος της κλασικής ηπαρίνης είναι η παράταση του χρόνου θρομβίνης (TCT) η αύξηση του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλασίνης (APTT) και η μη επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης (PT).

²³ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1272

²⁴ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, σ. 1272εξ.

Table 1. Effect of various anticoagulants on routine and select specialty coagulation assays

Assay	UFH	LMWH fondaparinux	VKA	Daigatran (thrombin inhibitor)	Rivaroxaban or apixaban (Xa inhibitors)
APTT	Prolonged ↑ ↑	No effect or prolonged ↑	Prolonged ↑	Prolonged ↑ ↑	Prolonged ↑
PT/INR*	Little or no effect	No effect	Prolonged ↑ ↑	Prolonged ↑	Prolonged ↑ ↑
TCT	Prolonged ↑ ↑ ↑	Prolonged ↑	No effect	Prolonged ↑ ↑ ↑	No effect
Clauss fibrinogen	May be factitiously low	No effect	No effect	No effect or factitiously low†	No effect
AT activity					
a. FXa based	a. & b. may be decreased‡	a. & b. No effect	a. & b. No effect	a. No effect	a. Factitiously overestimated
b. FIIa based				b. Factitiously overestimated	b. No effect
PC activity					
a. Clot based	a. Factitiously overestimated	a. & b. No effect	a. & b. Decreased‡	a. Factitiously overestimated	a. Factitiously overestimated
b. Chromogenic	b. No effect			b. No effect	b. No effect
PS activity					
a. Clot based	a. Factitiously overestimated	a. & b. No effect	a. & b. Decreased‡	a. Factitiously overestimated	a. Factitiously overestimated
b. Free PS Ag	b. No effect			b. No effect	b. No effect
APTT-based APCR with added FV deficient plasma	Factitiously elevated ratio	No effect	Factitiously elevated or decreased ratio possible	Factitiously elevated ratio	Factitiously elevated ratio
APTT-based factor assays, one stage	Factitiously low FVIII, IX, XI	Factitiously low FVIII, IX, XI§	Decreased FIX‡	Factitiously low FVIII, IX, XI	Factitiously low FVIII, IX, XI§¶
PT- based factor assays, one stage*	No effect	No effect	Decreased FVII, X, II‡	Factitiously low FII, V, VII, X§	Factitiously low FVII, X, V, II¶
Chromogenic FVIII activity	No effect	No effect	No effect	No effect	Factitiously low
APTT mixing study	Incomplete correction	Incomplete correction	Correction into normal range	Incomplete correction	Incomplete correction¶
PT mixing study*	Not indicated with normal PT	Not indicated with normal PT	Incomplete correction	Incomplete correction	Incomplete correction¶
LA tests	Possible to misclassify as LA	Effect unlikely	Possible to misclassify as LA	Possible to misclassify as LA	Possible to misclassify as LA¶

↑ indicates a slight increase in clotting time; ↑ ↑, moderate increase in clotting time; ↑ ↑ ↑, marked increase in clotting time; P.C, protein C; and PS, protein S.

*Using thromboplastin containing a heparin neutralizer.

†Effect is method dependent; most fibrinogen assays show no effect.

‡Levels may be decreased physiologically, but the assay per se is not affected by the drug.

§When drug levels are supratherapeutic.

¶Assay effect is hypothesized based on drug action.

Η ευρέως αποδεκτή άποψη ότι ούτε οι HMMB και ούτε το Fondaparinux επηρεάζουν και παρατείνουν το APTT είναι λανθασμένη και μάλιστα όταν συμβαίνει αυτό εξαρτάται από την ευαισθησία του αντιδραστηρίου και τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.²⁵

Όταν η κλασική ηπαρίνη, οι HMMB και το Fondaparinux βρίσκονται στο δείγμα πλάσματος ασθενή, ένας ουδετεροποιητής της ηπαρίνης προστίθεται «in vitro» πριν γίνουν αυτές οι εξετάσεις, αυτό μπορεί να δείχνει ηπαρινική ανάμειξη.²⁶ 1 έως 2 IU/mL ηπαρίνης μπορούν να εξουδετερωθούν με τη χρήση ηπαρινάσης (Hepzyme; Dade Behring/Siemens Healthcare Diagnostics), ενός ενζύμου, που καταστρέφει την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης, των HMMB και του Fondaparinux.

Το Πολυμπρέν (Polybrene) είναι ένα θετικά φορτισμένο υλικό, το οποίο εξουδετερώνει την ηπαρίνη και είναι συστατικό πολλών αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στην πήξη. Χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των PT αντιδραστηρίων καθώς και σε πολλές δοκιμασίες για την ανίχνευση του αντιπηκτικού του λύκου (LA) όπως του dRVVT (dilute Russell's viper venom time) και του StacLOT LA (Diagnostica Stago). Προσθέτοντας αιμοπετάλια ή φωσφολιπίδια σε ένα ηπαρινισμένο δείγμα αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου πήξης, που οφείλεται στον PF4, ο οποίος είναι ένας ισχυρός εξουδετερωτής της ηπαρίνης και βρίσκεται στα αιμοπετάλια. Ούτε οι HMMB ή το Fondaparinux τείνουν να έχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες για την ανεύρεση του αντιπηκτικού του λύκου. Το PT δεν παρατείνεται με τις HMMB ή το Fondaparinux και γι'αυτό οι δοκιμασίες του PT σπάνια επηρεάζονται από αυτά τα φάρμακα.²⁷

Εξαιτίας της ικανότητας του PF4 να εξουδετερώνει την κλασική ηπαρίνη (UFH), δείγματα ολικού αίματος, που περιέχουν UFH είναι ασταθή και πρέπει να μεταφέρονται και να φυγοκεντρούνται στο εργαστήριο μέσα σε μία ώρα από τη συλλογή τους. Δείγματα τα οποία πρέπει να εξετασθούν για UFH και δεν μπορούν να βρισκονται στο εργαστήριο μέσα σε μία ώρα, πρέπει να φυγοκεντρούνται και διαχωρίζεται το πλάσμα. Εάν τα δείγματα διατηρηθούν ως ολικό αίμα για 2 ώρες, το 50% της ηπαρίνης θα εξουδετερωθεί από το PF4 που απελευθερώνουν τα αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα την μείωση του χρόνου του APTT και την χαμηλή συγκέντρωση ηπαρίνης στη δοκιμασία του αντι-Χα παράγοντα. Σε αντίθεση με τα δείγματα που περιέχουν UFH, δείγματα ολικού αίματος που περιέχουν HMMB και θεωρητικά το Fondaparinux παραμένουν σταθερά για 24 ώρες. Αυτή η σταθερότητα συγκριτικά με την κλασική ηπαρίνη οφείλεται στο ότι το PF4 αντιδρά ασθενέστερα με τις HMMB και θεωρητικά με το Fondaparinux.²⁸

Η UFH μπορεί να μετρηθεί και με δοκιμασία αντι-Χα (heparin) παράγοντα, η οποία μπορεί να είναι προτιμότερη από το APTT γιατί παρέχει μία ακριβή μέτρηση της ηπαρίνης. Οι περισσότερες εμπορικές δοκιμασίες για ηπαρίνη, που χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ δεν περιέχουν πρόσθετη AT και βασίζονται στα επίπεδα του ενδογενούς AT επιπέδου του ασθενή. Αν και είναι ασυνήθιστο, η αντίσταση στην ηπαρίνη μπορεί να επέλθει σε ασθενείς με σημαντική AT έλλειψη. Οι δοκιμασίες ηπαρίνης οι οποίες περιέχουν AT δεν συνιστώνται γιατί θα υπερεκτιμήσουν το

²⁵ Funk σ. 460.

²⁶ Funk σ. 460. (Eg. APTT-based factor assays, mixing studies, lupus anticoagulant [LA] screen, and confirmatory assays).

²⁷ Funk σ. 460.

²⁸ Funk σ. 460 και 462.

αποτέλεσμα της πήξης σε ασθενείς με ΑΤ έλλειψη. Οι κλινικοί ιατροί μπορούν να ζητήσουν από το εργαστήριο να καθορίσει εάν στις δοκιμασίες ηπαρίνης έχει χρησιμοποιηθεί ΑΤ. Εάν το ΑΡΤΤ χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της κλασικής ηπαρίνης, στην πραγματικότητα ή *in vitro*, μπορεί να δημιουργηθεί αντίσταση στην ηπαρίνη σε ασθενείς που έχουν σημαντική αύξηση του επιπέδου FVIII και του επιπέδου Ινωδογόνου.²⁹

Ούτε οι ΗΜΜΒ ούτε το Fondaparinux χρειάζονται τις εξετάσεις ρουτίνας, ακόμα και σε ασθενείς με μεγάλο σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια μακράς θεραπείας με αυτές, στην κύηση και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι ΗΜΜΒ και το Fondaparinux δεν μπορούν να παρακολουθηθούν εργαστηριακά με το ΑΡΤΤ αλλά απαιτούν μία αντι-Χα μέτρηση, η οποία χρησιμοποιεί μία στάνταρ καμπύλη Γραμμική δοσοεξαρτώμενη καμπύλη)³⁰.

Κεφάλαιο 2

2.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ (ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ/VKAS)

Στα αντιπηκτικά φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα ανήκουν κυρίως τα παράγωγα της 4-υδροξικουμαρίνης.³¹

Είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs) και χρησιμοποιούνται ευρέως για την θρομβοπροφύλαξη.³²

Τα κουμαρινικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η νικουμαλόνη ή ακενοκουμαρόλη (nicoumalone ή acenocoumarol-Sintrom®) και η βαρφαρίνη (warfarin-Panwarfin®).³³

Μηχανισμός Δράσης.

Στη διαδικασία του μηχανισμού δράσης των κουμαρινικών, αυτά παρεμβαίνουν στη σύνθεση των παραγόντων της πήξης που παράγονται στο ήπαρ και εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, δηλαδή των παραγόντων II, VII, IX, X της πρωτεΐνης C (PC), S (PS) και Z (PZ).³⁴ Η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για την καρβοξυλίωση του γλουταμινικού οξέως των παραπάνω παραγόντων με επακόλουθη την μετατροπή του σε γ-καρβοξυγλουταμινικό οξύ. Η μετατροπή αυτή είναι σημαντική, διότι μόνον έτσι μετατρέπεται η πρόδρομος και η ανενεργός ουσία των παραγόντων αυτών σε ενεργό παράγοντα. Η ιδιότητα της βιταμίνης Κ να καρβοξυλιώνει τις γλουταμινικές ομάδες οφείλεται στο εποξειδίο της βιταμίνης Κ, δηλαδή στην οξειδωμένη της μορφή, το οποίο για να επανέλθει στην κανονική του μορφή έχει ανάγκη τη συμμετοχή του ενζύμου αναγωγάση του εποξειδίου της βιταμίνης Κ. Τα κουμαρινικά

²⁹ Funk σ. 462.

³⁰ Funk σ. 462. Το κείμενο παραπέμπει σχετικά στο Bethel M, Adcock DM, Ramanathan R. A comparison of calibration curves using unfractionated heparin, enoxaparin, Dalteparin and fondaparinux in a chromogenic anti-FXa assay [abstract]. J Thromb Haemost. 2005;3 (Supp 1):0711.

Την ίδια επιστημονική άποψη συναντούμε και στο ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ (σελ. 1255), όπου συγκεκριμένα αναφέρει: «Έτσι, ο ΑΡΤΤ δεν συνιστάται στην παρακολούθηση θεραπείας με ΗΜΜΒ και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλοι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπευτικής αγωγής. Χρησιμοποιούνται δύο μέθοδοι, η μέτρηση της αντι-Χα (αλλά και της αντι-IIa δραστηριότητας) και η μέτρηση του χρόνου πήξης μέσω σχηματισμού του συμπλέγματος της προθρομβινάσης».

³¹ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1259

³² Funk σ. 462

³³ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1259

³⁴ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1259

αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αυτού, παρεμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή της οξειδωμένης μορφής της βιταμίνης Κ στην κανονική της μορφή, δρουν δηλαδή σαν αντιβιταμίνες Κ. Κατά συνέπεια παρεμποδίζουν την καρβοξυλίωση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αδρανών πρωτεϊνών που δε διαθέτουν την ικανότητα σύνδεσης με τη φωσφολιπιδική επιφάνεια των κυττάρων.

Αυτές λοιπόν οι μη καρβοξυλιωμένοι και ως εκ τούτου μη λειτουργικοί, βιταμίνο-Κ-εξαρτώμενοι παράγοντες ονομάζονται PIVKA's (proteins induced in vitamin K absence or antagonism).³⁵ Η μέτρησή τους στο πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ανεπάρκειας της βιταμίνης Κ ή ύπαρξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.³⁶

Ενδείξεις³⁷

Οι ενδείξεις χορήγησης κουμαρινικών και η ένταση της αντιπηκτικής αγωγής με βάση τον INR βρίσκονται στον ενδεικτικό πίνακα που ακολουθεί:

Προφύλαξη φλεβοθρόμβωσης, π.χ. μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως αρthroπλαστική του ισχίου	2.0-2.5
Πνευμονική εμβολή Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση Υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες νέου τύπου (βιοπροσθετικές) Ενδοστεφανιαία πρόθεση (stent)	2.5-3.0
Αρτηριακή νόσος Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες παλαιού τύπου (μεταλλικές) Κολπική μαρμαρυγή Ομόζυγη ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S	3.0-4.0

Επιπλοκές³⁸

Στις επιπλοκές χορήγησης κουμαρινικών αναφέρονται:

- Αιμορραγία (σε ποσοστό 2%)
- Νέκρωση του δέρματος
- Νέο θρομβωτικό επεισόδιο
- Purple toe syndrome
- Διάρροια, αλωπεκία, ερυθρότητα του δέρματος

³⁵ Funk σ. 462

³⁶ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1259

³⁷ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ. σ. 1260

³⁸ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1264

Εργαστηριακός έλεγχος

«Η αντιπηκτική αγωγή από το στόμα ελέγχεται κυρίως με το χρόνο προθρομβίνης (PT-prothrombin time). Ο PT βασίζεται στο χρόνο που χρειάζεται να πήξει το κλάσμα του ασθενούς στο οποίο έχει προστεθεί ασβέστιο και θρομβοπλασίνη. Η θρομβοπλασίνη αποτελεί ιστικό εκχύλισμα ... και περιέχει ιστικό παράγοντα (TF) και φωσφολιπίδια (PF3). Ο PT ελέγχει τρεις από τους τέσσερις βιταμικο-K εξαρτώμενους παράγοντες της πήξης (II, VII, X), δηλαδή δεν ελέγχει το παράγοντα IX. Από τους άλλους παράγοντες ελέγχει τον παράγοντα V και το ινωδογόνο. Από τους βιταμινο-K εξαρτώμενους παράγοντες της πήξης, ο VII έχει την μεγαλύτερη περίοδο ημίσειας ζωής και επομένως ο PT επιμηκύνεται νωρίτερα από τον APTT. ... Φυσιολογικά ο χρόνος προθρομβίνης είναι 10-15 δευτερόλεπτα και εκφράζεται σε σχέση με τον μάρτυρα, ο οποίος πάλι εξαρτάται από την ευαισθησία της θρομβοπλαστικής που χρησιμοποιείται. Κάθε θρομβοπλασίνη έχει διαφορετική ευαισθησία στους διάφορους παράγοντες της πήξης, η οποία εκφράζεται με το διεθνή δείκτη ευαισθησίας (ISI- international sensitivity index) σε σχέση με την πρότυπη θρομβοπλαστική αναφορά του WHO που εξ ορισμού έχει δείκτη ISI 1.0. Για το λόγο αυτό σήμερα ο PT δεν υπολογίζεται σε δευτερόλεπτα αλλά με το διεθνή δείκτη ομαλοποίησης (INR-international normalised ratio), ο οποίος είναι ο PT ρυθμισμένος ανάλογα με το δείκτη ISI της θρομβοπλαστικής που χρησιμοποιείται. Ο στόχος INR στη χορήγηση κουμαρινικών είναι συνήθως ο παρακάτω:

INR 2.0 – 3.0 στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, στην πνευμονική εμβολή και την κοιλιακή μαρμαρυγή

INR 3.0 – 4.0 σε μηχανικές βαλβίδες καρδιάς παλαιού τύπου, στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και σε νεογνά/παιδιά με ομόζυγη ανεπάρκεια την πρωτεΐνης C ή S.³⁹

«Όταν σταθεροποιηθεί η αντιπηκτική αγωγή με VKAs από το στόμα, οι μειωμένες δραστηριότητες των παραγόντων II, VII, X έχει ως αποτέλεσμα την παράταση τόσο του PT όσο και του APTT, ενώ το TCT παραμένει φυσιολογικό. Σε δείγματα του πλάσματος με VKAs οι φυσιολογικές δοκιμασίες plasma-mixing, που βασίζονται στο APTT δείχνουν διόρθωση στα φυσιολογικά όρια, ενώ οι βασιζόμενες στο PT δείχνουν μόνο μία μικρή διόρθωση, αυτό οφείλεται στην παρουσία των PIVKA. Επίπεδα των PIVKA FII μπορούν να μετρηθούν με ειδική ανοσοδοκιμασία. Τα επίπεδα αυτά είναι πολύ ευαίσθητα σε βιταμικο-K ανεπάρκεια και μπορούν να αποδείξουν την ανεπάρκεια πριν ακόμα την παράταση του PT. Η θεραπεία με τη βαρφαρίνη απασχολεί πολλές δοκιμασίες πήξης. Ο APTT βασιζόμενος activated protein C resistance (APCR) δείκτης, ακόμα και σε αυτόν, που έχει προστεθεί πλάσμα με ανεπάρκεια FV μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένος ή ελαττωμένος σε ασθενείς με AVK θεραπεία. Οι πρωτεΐνες της πήξης C, S και Z, που είναι βιταμικο-εξαρτώμενες δεν παρέχουν αξιόπιστες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της VKA θεραπείας γιατί τα επίπεδά τους θα είναι ελαττωμένα. Κάποιοι υποστηρίζουν την χρησιμότητα του αντιγόνου της πρωτεΐνης C και της ολικής πρωτεΐνης S αναλογίας, προς το αντιγόνο του FVII ή FIX για τον έλεγχο της ανεπάρκειας, παρόλα αυτά η άποψη αυτή έχει περιθωριοποιηθεί λόγω του ότι η ισχύς της δεν έχει επιβεβαιωθεί. Τα VKA μπορούν να προκαλέσουν ψευδώς θετικό dRVVT ratio και γι' αυτό το λόγο μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετική διάγνωση για αντιπηκτικό του λύκου.

³⁹ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1263

Η δοκιμασία του APTT με Staclot LA τείνει να μη δείχνει θετικά αποτελέσματα σε πλάσματα με VKA. Η VKA δόση του φαρμάκου που χρειάζεται στην πήξη για να έχει θεραπευτικά αποτελέσματα διαφέρει μεταξύ των ασθενών και η θεραπεία θα πρέπει εργαστηριακά να παρακολουθείται συχνά. ... Θεραπευτικά το INR θα πρέπει να είναι 2 – 3. ... Παρόλα αυτά δεν είναι αξιόπιστο μέχρι την έβδομη μέρα από την έναρξη της VKA θεραπείας». ⁴⁰

«Το PT τυπικά δεν παρατείνεται σε παρουσία αντιφωσφολιπιδικού αντισώματος, (παράδειγμα LA), διότι τα αντιδραστήρια της θρομβοπλαστίνης περιέχουν υψηλότερη συγκέντρωση φωσφολιπιδίων από αυτή του APTT και γι' αυτό το λόγο εξουδετερώνουν το LA. Παρότι η πλειονότητα των θρομβοπλαστινών δεν είναι LA ευαίσθητες, κάποια αντιδραστήρια είναι. Αυτά είναι: το IL-PT HS (Instrumentation Laboratory), Innovin (Dade Behring/Siemens Healthcare Diagnostics) και thromboplastin C (Dade Behring/ Siemens Healthcare Diagnostics). Αυτά τα αντιδραστήρια αυξάνουν το PT/INR όταν το αντιπηκτικό του λύκου είναι παρόν. Εάν υποψιαζόμαστε, ότι στο πλάσμα υπάρχει αντιπηκτικό του λύκου τότε το INR θα πρέπει να μετρηθεί με διαφορετική LA-insensitive thromboplastin. Οι VKA μπορούν επίσης να παρακολουθηθούν με την χρωμογόνο μέθοδο για τον παράγοντα X στην περίπτωση της παρουσίας του αντιπηκτικού του λύκου γιατί δεν επηρεάζεται από αυτό, αν και ένα θεραπευτικό εύρος τιμών δεν είναι καλά εφαρμοσμένο. ... Αυτή η χρωμογόνο μέθοδος πρέπει να διαφοροποιηθεί από την χρωμογενική διαδικασία για τον αντι-Χα γιατί η δεύτερη χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της συγκέντρωσης των αντιπηκτικών έναντι του ενεργοποιημένου παράγοντα X (για παράδειγμα heparin).» ⁴¹

«Τα επίπεδα της βαρφαρίνης στο πλάσμα μπορούν να μετρηθούν απευθείας χρησιμοποιώντας την φασματομετρία μαζών ή υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC-high performance liquid chromatography) και αυτό είναι χρήσιμο στην εκτίμηση του θεραπευτικού σχήματος ενός ασθενούς που δηλώνει συναίνεση με τη θεραπεία αλλά δεν έχει την ανάλογη παράταση του PT/INR.» ⁴²

⁴⁰ Funk σ. 462 εξ.

⁴¹ Funk σ. 462 εξ.

⁴² Funk σ. 463

2.2 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στην γενική καί ευρεία κατηγορία των Νεότερων Αντιπηκτικών Φαρμάκων υπάρχουν πέντε βασικές Ενότητες: Anti-Xa: direct, Anti- Xa: indirect, Anti-IIa: direct, Anti-FIXa και Novel VKA. Σε αυτές ταξινομούνται αντίστοιχα τα νέα αντιπηκτικά και τα αντιπηκτικά υπό μελέτη (για θεραπεία από τό στόμα/oral και παρεντερικά/parenteral).⁴³

Διαμορφώνεται έτσι η εξής κατηγοριοποίηση⁴⁴:

• Anti - Xa: direct

- **Rivaroxaban (oral)**
- **Apixaban (oral)**
- **Edoxaban (oral)**
- Betrixiban (oral)
- Otamixaban (parenteral)
- LY – 517717 (oral)
- DU – 176B (oral)
- DX – 9065a (parenteral)
- PRT054021 (oral)
- YM150 (oral)
- TAK442 (oral)

• Anti - Xa: indirect

- **Idraparinux biotinylated (parenteral)**
- AVE5026 (parenteral)

• Anti - IIa: direct

- **Dabigatran (oral)**
- Odiparcil (oral)
- Flovagatran (parenteral)
- Pegmusirudin (parenteral)
- Peg Hirudin
- Desiruidin

⁴³ Βρίσκουμε και άλλου τύπου ταξινόμηση των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων (en.m.wikipedia.org/wiki/Direct_thrombin_inhibitor), βάσει των άμεσων αναστολέων θρομβίνης, η οποία περιέχει και φαρμακευτικά παράγωγα τα οποία πλέον δεν κυκλοφορούν. Σύμφωνα με αυτή, υπάρχουν τριών ειδών άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, που δρουν με το μόριο της θρομβίνης. Οι Δισθενείς DTis (hirudin and analogs), οι Μονοσθενείς DTis και οι Αλλοστερικοί αναστολείς.

Οι Δισθενείς είναι οι:

- Hirudin
- Bivalirudin
- Lepirudin
- Desirudin

Οι Μονοσθενείς είναι οι:

- Argatroban
- Melagatran (και το πρόδρομο ximelagatran)
- Dabigatran

⁴⁴ Blood. 2010;115:15-20, Mayo Clin Proc 2013;88:495-511

– RB006 (parenteral)

• Anti - FIXa

– ATI5923 (parenteral)

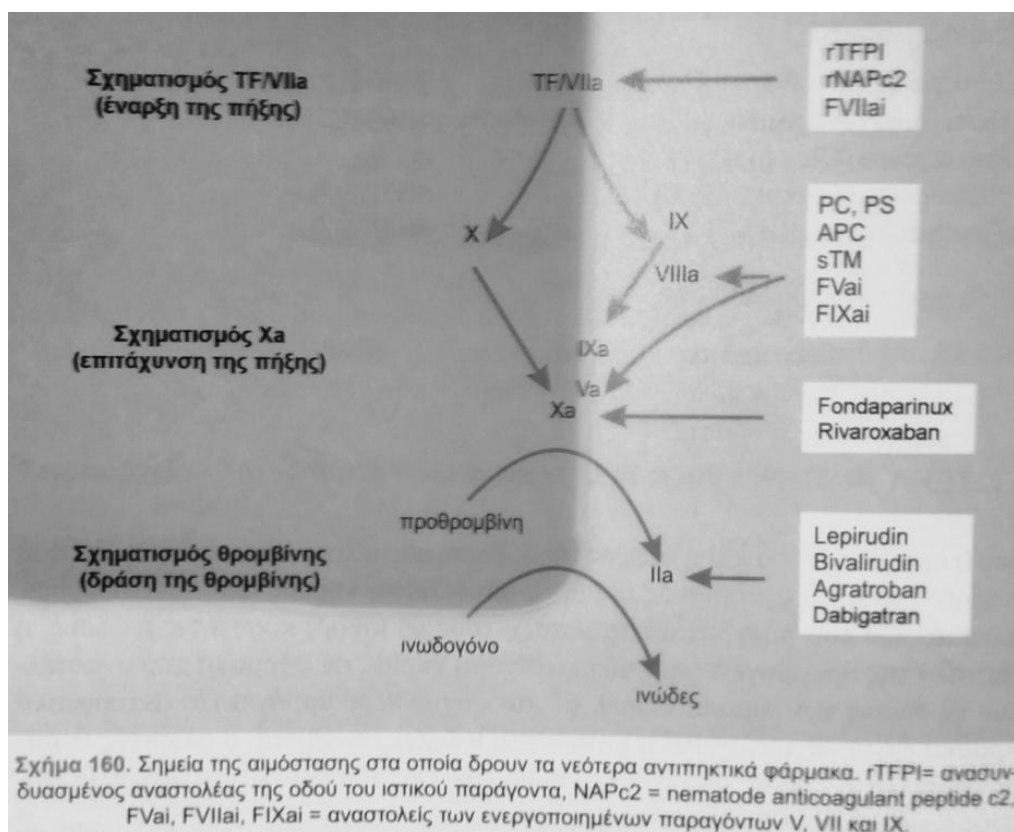
• Novel VKA

2.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Όπως φαίνεται και από την ταξινόμηση των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων αυτά διακρίνονται σε αυτά που χορηγούνται στον ασθενή παρεντερικά και σε αυτά που χορηγούνται από το στόμα.

Η τελευταία κατηγορία θα μας απασχολήσει εκτενέστερα, καθώς το θέμα, που θα πραγματευτούμε αναλυτικότερα στην εργασία αυτή, αφορά στην Εργαστηριακή παρακολούθηση των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων και μάλιστα αυτών που χορηγούνται από το στόμα (per os).

«Τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα παρεμβαίνουν σε διάφορα στάδια της πήξης του αίματος. Ορισμένα από αυτά δοκιμάζονται με επιτυχία σε μελέτες I και II, ενώ ορισμένα άλλα χρησιμοποιούνται ήδη με επιτυχία.



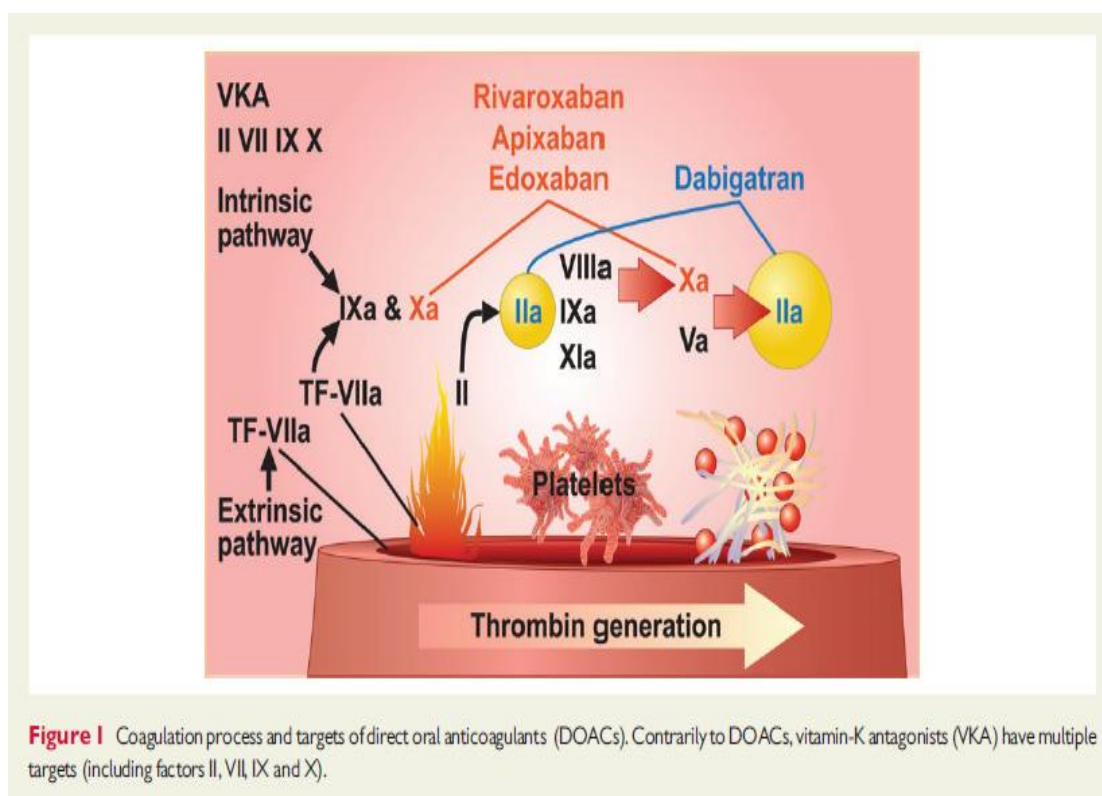
Στη συνέχεια περιγράφονται τα σπουδαιότερα από αυτά με ιδιαίτερη έμφαση στους έμμεσους και άμεσους αναστολείς του παράγοντα Xa και στους νεότερους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης»⁴⁵.

⁴⁵ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ σ. 1271

«Αυτά τα φάρμακα έχουν εγκριθεί πρόσφατα για την πρόληψη την εν τω βάθει θρόμβωσης σε ασθενείς μετά από αρθροπλαστική γονάτου και ισχίου εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης αλλά και σε πολλές άλλες χώρες στον κόσμο».⁴⁶

Τα DOACs μπορούν να κατηγοριοποιηθούν είτε ως Άμεσοι Αναστολείς της Θρομβίνης (FIIa) – όπως το dabigatran – ή ως Άμεσοι Αναστολείς του Παράγοντα Xa (FXa) – όπως το rivaroxaban, apixaban ή edoxaban)⁴⁷.

«Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα IIa ενώνονται με την Θρομβίνη στο αρχικό στάδιο της δημιουργίας της Θρομβίνης και αμβλύνουν την επερχόμενη ενεργοποίηση των παραγόντων V, VII και IX, οι οποίοι σχετίζονται με τη δημιουργία της Θρομβίνης. Επίσης, αναστέλλουν την κύρια λειτουργία της Θρομβίνης με το να μετατρέπουν το αδιάλυτο ινωδογόνο σε διαλυτό ινώδες. Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα X στοχεύουν στο ενεργό μέρος του παράγοντα X και αναστέλλουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης το οποίο οδηγεί στη δημιουργία της Θρομβίνης. Τα DOACs έχουν κοινά φαρμακολογικά σημεία, που συνοψίζονται στον πιο κάτω πίνακα.



Επιπρόσθετα στην θεραπευτική αγωγή των ασθενών η αρχή της δράσης των φαρμάκων είναι ίδια για όλα, με εύρος από 2 έως 4 ώρες και με μέσο όρο ημίσειας ζωής 10 ώρες. Η σχετικά βραχεία ημίσεια ζωή των DOACs συνδέεται με μία μεγάλη ολοήμερη μεταβλητότητα στο φαρμακοκινητικό τους προφίλ. Για παράδειγμα, ένα φαρμακευτικό μοντέλο της Φάσης II των μελετών για το rivaroxaban έδειξαν ότι η

⁴⁶ Mekaj Ymer, Mekaj Agon, Duci Shkelzen, Miftari Ermira, New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events, Therapeutics and Clinical Risk Management, Dove Press, 24 June 2015: 11, σ. 967. Πρόκειται για μία πολύ ενδιαφέρουσα έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί στο Πανεπιστήμιο της Πρίστινα και στο Νοσοκομείο του Κοσόβου.

⁴⁷ Fontana Pierre, Goldhaber Samuel, Bounameaux Henri, Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism, European Heart Journal (2014) 35, σ. 1836.

συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από χορήγηση 20 mg μπορεί να κυμαίνεται από > 400 ng/mL έως έως 30ng/mL 24 ώρες αργότερα».⁴⁸

Δύο σημαντικά χαρακτηριστικά διαφοροποιούν τα DOACs μεταξύ τους.

Πρώτον, η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει ιδιαίτερα την φαρμακινητική και φαρμακοδυναμική του dabigatran, ενώ το arixaban και το edoxaban επηρεάζονται λιγότερο. Δεύτερον, τα DOACs έχουν διαφορετικούς μεταβολισμούς σε ό,τι έχει να κάνει με τη συμμετοχή του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A4.

Table I Pharmacological characteristics of direct oral anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	FIIa	FXa	FXa	FXa
Onset of action	2 h	2.5–4 h	3 h	1–5 h
Half-life	12–14 h	9–13 h	8–11 h	8–10 h
Renal clearance (%)	80	60	25	35
Metabolism	P-gp	P-gp/CYP3A4	P-gp/CYP3A4	P-gp/CYP3A4
Dosing	b.i.d.	b.i.d./qd	b.i.d.	b.i.d./qd

FIIa, factor IIa; FXa, factor Xa; P-gp, P-glycoprotein; CYP, cytochrome P450.

Ενώ, και τα τέσσερα DOACs εξουδετερώνονται μέσω του μεταφορέα P-glycoprotein (P-gp) μετά από απορρόφηση, η CYP3A4 δραστηριότητα εμπλέκεται στους μεταβολισμούς των rivaroxaban, arixaban και edoxaban αλλά δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική του dabigatran. Αυτό το σημαντικό χαρακτηριστικό σχετίζεται δυνητικά με λιγότερο φάρμακο – λιγότερες αλληλεπιδράσεις με το dabigatran.⁴⁹

Δηλαδή, επιπρόσθετα, παρόλο που μπορεί να είναι λιγότερο συγκρίσιμα με τα VKAs, αρκετές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων έχουν παρατηρηθεί, όπως σε θεραπεία με φάρμακο που επηρεάζει την glycoprotein-P (P-gp) και/ή την CYP3A4/5. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις οδήγησαν στην προσομοίωση της δόσης. Επιπλέον, αρκετές συνθήκες όπως ηπατική και νεφρική λειτουργία, ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος έχουν επίδραση στα παραπάνω φάρμακα. Γι' αυτό το λόγο αυτοί οι παράγοντες δεν επηρεάζουν ή ελάχιστα επηρεάζουν την φαρμακοκινητική των φαρμάκων αυτών όταν δίνονται από μόνα τους.⁵⁰

⁴⁸ Fontana Pierre, Goldhaber Samuel, Bounameaux Henri, Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism, European Heart Journal (2014) 35, pg 1836.

⁴⁹ Fontana Pierre, Goldhaber Samuel, Bounameaux Henri, Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism, European Heart Journal (2014) 35, σ. 1836.

⁵⁰ Dourfils Jonathan, Mani Helen, Minet Valentine, Devalet Berangere, Chatelain Bernard, Dogne Jean-Michel, Mullier Francois, Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations, BioMed Research International, Hindawi Publishing Corporation, Volume 2015, Article ID 345138, (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/345138>), σ. 1

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΑΝΤΙΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ

Παρόλο που είναι πολύτιμα (τα VKAs) όταν χρησιμοποιούνται για την μείωση του ρίσκου της θρόμβωσης σε πολλές κλινικές καταστάσεις έχουν κάποιες προκλήσεις. Αυτές οι προκλήσεις έχουν να κάνουν με την αναγκαιότητα των συχνών εξετάσεων αίματος (ίσως 4 με 6 φορές την εβδομάδα), οι οποίες είναι ακριβές και δύσκολες στους χειρισμούς, έχουν ένα στενό θεραπευτικό παράθυρο, αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα, αλκοόλ και διαιτητικούς περιορισμούς, τερατογένεση και έναν σχετικά μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής. Αυτά και άλλα προβλήματα δημιούργησαν άλλα φάρμακα, οι οποίοι δεν δρουν μέσω της βιταμίνης Κ αλλά άμεσα στους παράγοντες των οδών της πήξης. Επειδή δεν είναι καινοφανή, αυτά τα φάρμακα ονομάζονται target – specific oral anticoagulants⁵¹, direct oral anticoagulants⁵², non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs)⁵³.

Τα NOACs «προσφέρουν ισότιμα ή και καλύτερα θεραπευτικά σχήματα συγκρινόμενα με τη Βαρφαρίνη (warfarin) ιδανικά με λιγότερους αιμορραγικούς κινδύνους, χωρίς αλληλεπιδράσεις με φαγητά, και χωρίς απαιτήσεις από το FDA (US Food and Drug Administration) για εργαστηριακές εξετάσεις»⁵⁴.

Ένα πλεονέκτημα αυτών των παραγόντων, συγκρινόμενο με τα VKAs, είναι το ότι όπως και στα αντι-αιμοπεταλιακά φάρμακα δεν χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθηση. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετές καταστάσεις στις οποίες ο ασθενής χρειάζεται ένα ακριβές αντιπηκτικό status, όπως πριν από ένα επείγον χειρουργείο ή άλλη επεμβατική διαδικασία. Σε αιμορραγία, σε υπερδοσολογία, σε οξεία θρόμβωση, σε ηπατική, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, σε αλληλεπίδραση φαρμάκων και σε περιπτώσεις τραύματος, σε νεοπλασίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις που μπορεί να είναι επικίνδυνες για τη ζωή, το εργαστήριο πρέπει να μπορεί να προσφέρει βοήθεια».⁵⁵

Για δεκαετίες τα VKAs ήταν η μόνη επιλογή αντιπηκτικών από το στόμα για μακράς διάρκειας θεραπεία. Η απαίτηση για συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση, η προσεκτική ρύθμιση της διαίτας και η αλληλεπίδρασή τους με άλλα φάρμακα οδήγησαν στην αναζήτηση εναλλακτικών στρατηγικών. Στο πλαίσιο αυτής της αναζήτησης παρουσιάστηκαν τα νεότερα αντιπηκτικά. Μιλώντας σήμερα για τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα, συγκεκριμένα αναφερόμαστε στα εξής:⁵⁶

⁵¹ Βρίσκουμε το ακρωνύμιο TSOACs για τα φάρμακα αυτά. Πρβλ. Undas Anetta, Pasierski Tomasz, Windyga Jerzy, Crowther Mark, Practical aspects of new oral anticoagulant use in atrial fibrillation, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Krakow 2014, 124 (3), σ. 124.

⁵² Σύμφωνα με άλλη προσέγγιση τα φάρμακα αυτά έχουν την σύντμηση DOACs. Πρβλ. EBY C, Novel anticoagulants and laboratory testing, International Journal of Laboratory Hematology, 2013: 35, σ. 263 και Fontana Pierre, Goldhaber Samuel, Bounameaux Henri, Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism, European Heart Journal (2014) 35, σ. 1836.

⁵³ Blann Andrew D. - Gregory Y.H. Lip, Laboratory Monitoring of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 64, No 11, 2014, September 16, 2014: σ. 1140

⁵⁴ Gehrie Eric - Christopher Tormey, Novel Oral Anticoagulants. Efficacy, Laboratory Measurement, and Approaches to Emergent Reversal, Arch Pathol Lab Med - Vol 139, May 2015; 139: σ. 687

⁵⁵ Blann Andrew D. - Gregory Y.H. Lip, Laboratory Monitoring of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 64, No 11, 2014, September 16, 2014: σ. 1140

⁵⁶ Υπάρχει και η φαρμακευτική ουσία Betrixaban της εταιρίας Portola Pharmaceuticals, η οποία βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη από το FDA. Έχει λάβει το FDA Fast Track και αναμένεται μέσα στο 2016 να λάβει την τελική έγκριση (www.news.centerwatch.com/2015/10/14/portolas-betrixaban-gets-fda-fast-track/). Πρόκειται για ένα αντιπηκτικό από το στόμα, αναστολέα του FXa, το οποίο χορηγείται μία φορά ημερησίως για την προφύλαξη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, εντός και εκτός νοσοκομείου στην υψηλού ρίσκου περίοδο για ΕΒΦΘ. Είναι αντιπη-

1) Στην φαρμακευτική ουσία **Dabigatran etexilate**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Pradaxa®** της εταιρίας **Boehringer Ingelheim**

2) Στην φαρμακευτική ουσία **Rivaroxaban**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Xarelto®** της εταιρίας **Bayer Pharma AG** και **Janssen Pharmaceuticals**.

3) Στην φαρμακευτική ουσία **Apixaban**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Eliquis®** της εταιρίας **Pfizer**⁵⁷.

4) Στην φαρμακευτική ουσία **Edoxaban**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Lixiana®** της εταιρίας **Savaysa, Diachii Sankyo**.

Αναλυτικά⁵⁸:

A) Φαρμακευτική ουσία **Dabigatran etexilate**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Pradaxa®** της εταιρίας **Boehringer Ingelheim**.

Κυκλοφορεί σε τρεις (3) ποσοτικές συνθέσεις. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει αντίστοιχα 75 ή 110 ή 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

Θεραπευτικές ενδείξεις

Pradaxa 75mg:

- Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος.

Pradaxa 110mg:

- Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος.

- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή (MBKM), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Σταδίου ≥ II), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση.

κτικό μικρού μορίου, που αναστέλλει άμεσα την δραστηριότητα του FXa, σημαντικού στόχου στον καταρράκτη της πήξης για την αποφυγή της θρόμβωσης. Εάν εγκριθεί μπορεί να είναι το πρώτο αντιπηκτικό στην οξεία ιατρογενή νόσο των ασθενών. Έχει χαμηλή νεφρική απέκκριση. Έχει έλλειψη του CYP3A4 μεταβολισμού, που μειώνει τον κίνδυνο για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και μελετάται πιθανή αναστροφή του με το αντίδοτο της εταιρίας Portola Andexanet Alfa (PRT4445). (www.portola.com/clinical-development/betrixaban-fxa-inhibitor)

⁵⁷ Μέχρι πρόσφατα το διακινούσαν μαζί με την εταιρία **Boehringer Ingelheim**.

⁵⁸ Τα στοιχεία, που παρατίθενται για τα τρία πρώτα αντιπηκτικά σκευάσματα **Dabigatran etexilate**, **Rivaroxaban** και **Apixaban**, έχουν ληφθεί από τις περιλήψεις χαρακτηριστικών προϊόντων, που έχουν υποβληθεί από τις αντίστοιχες εταιρίες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφέρουμε και να ευχαριστήσουμε τις δύο πρώτες εταιρίες **Boehringer Ingelheim** και **Bayer Pharma AG** για την άμεση ανταπόκρισή τους στο αίτημά μας για παροχή στοιχείων. Την σχετική Έκθεση για την **Pfizer**, ελλείψει ενδιαφέροντος απαντήσεως, την βρήκαμε στο Internet (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110518102349/anx_102349_el.pdf). Τέλος για την **Lixiana**, η οποία δεν έχει κυκλοφορήσει στην Ελλάδα ακόμα, και ελλείψει ανταποκρίσεως από την εταιρία, που το διαχειρίζεται, στοιχεία βρήκαμε από την ιστοσελίδα της Αμερικάνικης Αρχής Φαρμάκων (FDA).

- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

Pradaxa 150mg:

- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Σταδίου $\geq$ II), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση.

- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

Αντενδείξεις (κοινές και στις τρεις φαρμακευτικές δόσεις)

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου.

- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/λεπτό}$).
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές

- Συγχωρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κλπ), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κλπ), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban κλπ) εκτός ειδικών περιπτώσεων αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής ή όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα

- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση.

- Ταυτόχρονη αγωγή με συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδαρόνη.

- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική εμπειρία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Το dabigatran etexilate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και σε περιπτώσεις με ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία με dabigatran etexilate. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Παράγοντες όπως η μειωμένη νεφρική λειτουργία (30-50 mL/min CrCL), η ηλικία ≥ 75 ετών, χαμηλό σωματικό βάρος $< 50\text{kg}$, ή η συγχρηγομένη αγωγή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη) συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα πλάσματος dabigatran.

Η ταυτόχρονη χρήση ticagrelor αυξάνει την έκθεση στο dabigatran και μπορεί να εμφανίσει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε μια μελέτη πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά για το dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους (≥ 75 ετών).

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, κλοπιδογρέλης ή η στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Σε αυτούς τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, μια δοσολογία των 220mg dabigatran λαμβανόμενη ως καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα πρέπει να ληφθεί υπόψη και οι συστάσεις για τη δοσολογία να ακολουθηθούν. Η χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να ληφθεί υπόψη για την πρόληψη γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs).

Στενή κλινική επιτήρηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου.

Ο πίνακας 1 συνοψίζει παράγοντες, που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	▪ Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μειζονες:</u> - Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30-50 mL/λεπτό CrCL) - Συγχρόνηση αναστολέα P-gp (ορισμένοι αναστολείς της P-gp αντενδείκνυνται, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) <u>Ελάσσονες:</u> - Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ - ΜΣΑΦ - Κλοπιδογρέλη - SSRIs ή SNRIs - Άλλα φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση.
Ασθένειες/ διαδικασίες με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	- Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας - Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων - Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα - Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα - Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

πίνακας 1

Η παρουσία βλαβών, καταστάσεων, διαδικασιών και/ή φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs και SNRIs), που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το Pradaxa θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Το Pradaxa δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Ωστόσο, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε Pradaxa και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται. Ο χρόνος διαλυμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι κανονικοποιημένες και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή

Ο πίνακας 2 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη	
	pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο	SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ
dTT [ng/mL]	>67	>200
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1.3	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

πίνακας 2

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το Pradaxa .

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς < 50 kg.

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ή θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή με το Pradaxa.

Χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να εξετασθεί εάν ο ασθενής έχει τιμή dTT, ECT ή aPTT που δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σύμφωνα με το τοπικό εύρος αναφοράς.

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gr

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gr (όπως ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*), καρβαμαζεπίνη, ή φαινυτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του dabigatran etexilate.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγωγή διακόπτεται προσωρινά για επεμβάσεις και χρειάζεται η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιεσδήποτε διαδικασίες. Σε τέτοιες περιπτώσεις μια δοκιμασία πήξης μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί το εάν είναι ακόμα διαταραγμένη η αιμόσταση.

Προεγχειρητική φάση

Εάν απαιτείται μια επείγουσα επέμβαση, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

Μια εγχείρηση/επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει μπορεί να υπάρξει αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αντισταθμίζεται με το επείγον της επέμβασης (για καρδιομετατροπή).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Διαδικασίες όπως η αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση μπορεί να χρειάζονται πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του dabigatran etexilate. Αυτοί οι ασθενείς

χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με dabigatran etexilate θα πρέπει να ξαναρχίσει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατόν εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη χειρουργική επέμβαση και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το dabigatran σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Pradaxa σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Ως εκ τούτου η αγωγή δε συνιστάται.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (SPAF)

Στη μελέτη φάσης III RE-LY η συνολική συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0.82, 0.81 και 0.64% / έτος για dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα, dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα και βαρφαρίνη, αντίστοιχα, μια αύξηση στο σχετικό κίνδυνο για το dabigatran 29% και 27% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ο υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε στις ακόλουθες υποομάδες, με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο: ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασθενείς ≥ 65 ετών με διαβήτη ή με στεφανιαία νόσο, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $< 40\%$ και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, ένας υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Στις τρεις ενεργά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) στους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate σε σχέση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας μελέτες RE-COVER και RE-COVER II και, 0,8% έναντι 0,1% στη μεγάλης διάρκειας μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή την μελέτη ($p=0,022$).

Στη μελέτη RE-SONATE, που συνέκρινε το dabigatran etexilate με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Ασθενείς με Ενεργό Καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το Pradaxa: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, rivaroxaban ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτράνη και σουλφινπραζόνη.

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό.

Κλοπιδογρέλη: Σε μια μελέτη φάσης I σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές AUC_{τ,ss} και C_{max,ss} του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300mg ή 600mg κλοπιδογρέλης, τα AUC_{τ,ss} και C_{max,ss} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40%.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης του dabigatran etexilate και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον κίνδυνο αιμορραγιών μελετήθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε μια μελέτη φάσης II στην οποία εφαρμόστηκε μια τυχαιοποιημένη συγχορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Με βάση τη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα.

ΜΣΑΦ: Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια περιεγχειρητική αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στα δύο dabigatran etexilate και βαρφαρίνη. Επομένως, εξαιτίας του κινδύνου αιμορραγίας, ιδίως με τα ΜΣΑΦ με χρόνο ημιζωής αποβολής > 12 ώρες, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας.

Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH): Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ότι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες

αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το dabigatran etexilate και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Το dabigatran etexilate και το dabigatran δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν in vitro επιδράσεις στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 in vitro. Ως εκ τούτου, σχετικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένονται με το dabigatran.

Αλληλεπιδράσεις μεταφοράς

Αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (όπως η αμιωδαρόνη, η βεραπαμίλη, η κινιδίνη, η κετοконаζόλη, η δρονεδαρόνη, η κλαριθρομυκίνη και το ticagrelor) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μια δοκιμασία πήξης βοηθάει στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας αυξημένης έκθεσης σε dabigatran.

Οι παρακάτω ισχυροί αναστολείς της P-gr αντενδείκνυνται: Συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδαρόνη. Ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, ποσακοναζόλη, κινιδίνη, βεραπαμίλη και ticagrelor).

Κετοконаζόλη: Η κετοконаζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC_{0-∞} και C_{max} κατά 138 % και 135 %, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και 153 % και 149 % αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοконаζόλης μίας φορά την ημέρα. Ο χρόνος προς τη μέγιστη τιμή, ο τελικός χρόνος ημιζωής και η μέση διάρκεια παραμονής δεν επηρεάστηκαν από την κετοконаζόλη. Ταυτόχρονη χορήγηση με συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη αντενδείκνυται.

Δρονεδαρόνη: Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC_{0-∞} και C_{max} αυξήθηκαν κατά 2.4-φορές και 2.3-φορές (+136% και 125%), αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2.1-φορές και 1.9-φορές (+114% και 87%), αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400mg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής και η νεφρική κάθαρση του dabigatran δεν επηρεάστηκαν από τη δρονεδαρόνη. Όταν μονή και πολλαπλές δόσεις δρονεδαρόνης χορηγήθηκαν 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate, οι αυξήσεις στην AUC_{0-∞} του dabigatran ήταν 1.3-φορές και 1.6-φορές, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη θεραπεία με δρονεδαρόνη αντενδείκνυται.

Αμιωδαρόνη: Όταν το Pradaxa συγχρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 60 % και 50 %, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για φαρμακευτική αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης.

Ασθενείς, οι οποίοι θεραπεύονται για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75mg

Pradaxa μία φορά την ημέρα εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και αμιωδαρόνη. Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με αμιωδαρόνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Κινιδίνη: Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1,000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές AUC₀₋₂₄ και C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 53 % και 56 %, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης.

Ασθενείς, οι οποίοι θεραπεύονται για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 150 mg την ημέρα λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75mg Pradaxa μία φορά την ημέρα εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και κινιδίνη. Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κινιδίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Βεραπαμίλη: Όταν το dabigatran etexilate (150mg) συγχρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης.

Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μια ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση του C_{max} κατά περίπου 180% και της AUC κατά περίπου 150%). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 90% και της AUC κατά περίπου 70%) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 60% και της AUC κατά περίπου 50%).

Επομένως, απαιτείται στενή κλινική επιτήρηση (εξετάζοντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν το dabigatran συγχρηγείται με βεραπαμίλη. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά το χειρουργείο αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, που λαμβάνει συγχρόνως dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, η δόση του Pradaxa θα πρέπει να μειώνεται σε 150mg λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και συγχρηγήρηση dabigatran etexilate και βεραπαμίλης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 75mg ημερησίως. Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με βεραπαμίλη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 10% και της AUC κατά περίπου 20%). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.

Κλαριθρομυκίνη: Όταν η κλαριθρομυκίνη (500mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 19% και του C_{max} κατά περίπου 15% χωρίς ανησυχία για την κλινική ασφάλεια. Παρόλ' αυτά, σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran, μια κλινικά σχετική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί όταν συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη. Επομένως, θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Ticagrelor: Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1.73 φορές και 1.95 φορές (+73 % και 95%), αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1.56 φορές και 1.46 φορές (+56% και 46%) για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC_{t,ss} και τη C_{max,ss} κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές (+49% και 65%), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC_{t,ss} και της C_{max,ss}, ss μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές (+27% και 23 %), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνος του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη AUC_{t,ss} και τη C_{max,ss} 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.

Οι κάτωθι ισχυροί αναστολείς της P-gr δεν έχουν μελετηθεί κλινικά αλλά από αποτελέσματα *in vitro* μπορεί να αναμένεται μια παρόμοια με την κετοконаζόλη επίδραση: Ιτρακοναζόλη και κυκλοσπορίνη, τα οποία αντενδείκνυνται.

Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει *in vitro* παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς. Με βάση αυτά τα στοιχεία ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται.

Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Pradaxa συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.

Επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός επαγωγέα P-gr (όπως ριφαμπικίνη, St Johns wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran και πρέπει να αποφεύγεται.

Ριφαμπικίνη: Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65.5 και 67 % αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την P-γλυκοπρωτεΐνη

Αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, και συνδυασμών της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το Pradaxa.

Υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Διγοξίνη: Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Συγχωρήγηση με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στη RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Γαστρικό pH

Παντοπραζόλη: Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου του dabigatran περίπου 30 %.

Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.

Ρανιτιδίνη: Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με Pradaxa δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τις μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, τη μελέτη για την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και τις μελέτες για την θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ και την πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ.⁵⁹

⁵⁹ Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $<1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτιμώμενος όρος	Πρωτογενής πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Αγωγή θεραπείας ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναμία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Άγνωστες	Άγνωστες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές	-	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αίμαρθρο	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες	-	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές	-	-
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές	-	-
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές	-	-
Έκκριση από τραύμα	Όχι συχνές	-	-
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί			
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητική παροχέτευση	Σπάνιες	-	-

Υπερδοσολογία

Δόσεις του dabigatran etexilate πέραν των συνιστωμένων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ένας κίνδυνος αιμορραγίας. Μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία dTT ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις dTT επιτρέπουν την πρόβλεψη του χρόνου μέχρι τον οποίο θα επιτευχθούν συγκεκριμένα επίπεδα dabigatran, επίσης σε περίπτωση που επιπρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση έχουν ξεκινήσει.

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με Pradaxa. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για το dabigatran. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Τα ενεργοποιημένα συμπυκνωμένα σύμπλοκα προθρομβίνης (π.χ. FEIBA) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ή τα συμπυκνώματα των παραγόντων πήξης II, IX και X μπορεί να ληφθούν υπόψη.

Υπάρχει περιορισμένη πειραματική τεκμηρίωση που στηρίζει το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran αλλά δεδομένα για τη χρησιμότητά τους στο κλινικό περιβάλλον καθώς και για τον πιθανό κίνδυνο αντιδραστικής θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να γίνουν αναξιόπιστες έπειτα από χορήγηση των προτεινόμενων φαρμακευτικών προϊόντων αντιστροφής. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη χορήγηση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μακράς δράσης. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Με βάση την κατά τόπους διαθεσιμότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συμβουλή ενός ειδικού στην πήξη σε περιπτώσεις μείζονων αιμορραγιών.

Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης· υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικό, άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, κωδικός ATC: B01AE07.

Μηχανισμός δράσης

Το dabigatran etexilate είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα.

Εφόσον η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) καθιστά δυνατή τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες κατά τη διεργασία της πήξης, η αναστολή της εμποδίζει τη δημιουργία θρόμβου. Το dabigatran αναστέλει επίσης την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε ζώα in-vivo και ex-vivo έχουν επιδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και του dabigatran etexilate μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία χρόνου διαλυμένης θρομβίνης (dTT) παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του dabigatran η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα στο όριο ή κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτέλεσης μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης όπως TT, ECT ή aPTT.

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής έντασης που επιτυγχάνεται με το dabigatran. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι ικατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Αν και, υψηλές τιμές aPTT θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μία υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι υπάρχει αντιπηκτική δράση.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε ασθενείς υπό αγωγή⁶⁰ για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220mg dabigatran etexilate μία φορά ημερησίως,

- η 90η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα ήταν 67ng/mL, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση),
- η 90η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1.3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

⁶⁰ Αναφέρεται στο ποσοτικό σκεύασμα των 75 mg.

Το ECT δε μετρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220mg dabigatran etexilate μία φορά ημερησίως.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)⁶¹

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/mL, με εύρος 117-275 ng/mL (25^ο – 75^ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91.0 ng/mL, με εύρος 61.0-143 ng/mL (25^ο – 75^ο ποσοστιαίο εύρος).

Για ασθενείς με MBKM υπό αγωγή για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής με 150mg dabigatran etexilate δύο φορές ημερησίως.

- η 90η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200ng/mL,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90η ποσοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 103 δευτερόλεπτα,
- μία τιμή aPTT μεγαλύτερη από 2-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση του χρόνου aPTT κατά περίπου 80 δευτερόλεπτα), σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει την 90η ποσοστιαία τιμή των παρατηρήσεων.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)⁶²

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν 59,7 ng/mL, με εύρος 38,6 -94,5 ng/mL (25^ο – 75^ο ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα,

- η 90η εκατοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/mL,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 2,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού

⁶¹ Αναφέρεται στα ποσοτικά σκευάσματα των 110 και 150 mg.

⁶² Αναφέρεται στα ποσοτικά σκευάσματα των 110 και 150 mg.

ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90η εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,

- η 90η εκατοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 62 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,8 φορές σε σύγκριση με το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6.5 %.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0.5 και 2.0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

Μια μελέτη που εκτιμά τη μετεγχειρητική απορρόφηση του dabigatran etexilate, 1-3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, επέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται σε υγιείς εθελοντές, δείχνοντας ένα ήπιο προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο εξαιτίας συμβαλλόντων παραγόντων όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και χειρουργικών επιδράσεων ανεξάρτητων του από του στόματος φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μια περαιτέρω μελέτη επιδείχθηκε ότι βραδεία και καθυστερημένη απορρόφηση εμφανίζεται συνήθως μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση του dabigatran είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μια εφάπαξ δόση και 37 % σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν τα καψάκια και να λαμβάνουν μόνο τα σφαιρίδια (π.χ. πασπαλισμένο πάνω από το φαγητό ή μέσα σε ποτά).

Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34-35 %) ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων σύνδεση του dabigatran στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του dabigatran των 60-70 L υπερέρχει του συνολικού όγκου ύδατος του οργανισμού υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή του dabigatran στους ιστούς.

Η C_{max} και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου ήταν ανάλογες της δόσης. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85 %). Η απέκκριση από τα κόπρανα υπολογίσθηκε στο 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88 – 94 % της χορηγηθείσας δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλουκουρονίδια.

Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλουκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10 % του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 mL/λεπτό που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του Pradaxa είναι περίπου 2.7 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 – 50 mL/λεπτό) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10 – 30 mL/λεπτό), η έκθεση (AUC) στο dabigatran ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL _{est}) [mL/min]	Μέσος g (gCV%; εύρος) Χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥ 80	13.4 (25.7 %; 11.0-21.6)
≥50- < 80	15.3 (42.7 %; 11.7-34.1)
≥ 30-< 50	18.4 (18.5 %; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2(15.3 %; 21.6-35.0)

Πίνακας: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Β) Φαρμακευτική ουσία **Rivaroxaban**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Xarelto®** της εταιρίας **Bayer Pharma AG** και **Janssen Pharmaceuticals**.

Κυκλοφορεί σε τέσσερις (4) ποσοτικές συνθέσεις. Κάθε λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αντίστοιχα 2,5 ή 10 ή 15 ή 20 mg rivaroxaban.

Θεραπευτικές ενδείξεις

Xarelto 2,5mg:

- Το Xarelto, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες

Xarelto 10mg:

- Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Xarelto 15mg και 20mg:

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενηλίκους ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους

Αντενδείξεις (κοινές και στις τέσσερις φαρμακευτικές δόσεις)

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο έκδοχο.
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξελική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα.
- Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh Β και C.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Xarelto έχει ερευνηθεί σε συνδυασμό με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη/ τικλοπιδίνη. Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.⁶³

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία.

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταση, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με rivaroxaban επιπρόσθετα μιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενός ή δύο παραγόντων. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω τακτικής φυσικής εξέτασης των ασθενών, στενής παρακολούθησης της παροχέτευσης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικών μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης.

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με rivaroxaban δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων rivaroxaban με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στο rivaroxaban μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα του rivaroxaban στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) στους οποίους συγχωρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

⁶³ Αναφέρεται κυρίως στην ποσοτική σύνθεση των 2,5mg.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσωρευσης αιμοπεταλίων. Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία.

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, το rivaroxaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).

- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ACS.⁶⁴

- ηλικίας > 75 ετών εάν συγχορηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη

- με χαμηλό βάρος σώματος (< 60 kg) εάν συγχορηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη

Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ⁶⁵

Το Xarelto 2,5 mg αντενδείκνυται για τη θεραπεία του ACS σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ. Έχουν μελετηθεί λίγοι ασθενείς με ACS με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ, αλλά τα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας που είναι διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι αυτοί οι ασθενείς δεν ωφελούνται από τη θεραπεία.

Χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου⁶⁶

Το rivaroxaban δεν έχει μελετηθεί σε παρεμβατικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κατάγματος ισχίου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών

⁶⁴ Αναφέρεται συγκεκριμένα στο Xarelto 2,5mg

⁶⁵ Αναφέρεται συγκεκριμένα στο Xarelto 2,5mg.

⁶⁶ Αναφέρεται συγκεκριμένα στο Xarelto 10mg.

διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως).

Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις στη χρήση των **2,5mg** με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση του rivaroxaban και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ του rivaroxaban. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση του rivaroxaban εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή. Οι αναστολές συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις συνταγογραφικές πληροφορίες του παρασκευαστή.

Επίσης, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση του rivaroxaban **15mg**.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση του rivaroxaban και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ του rivaroxaban. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση του rivaroxaban εκτιμάται ότι είναι χαμηλή.

Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση του rivaroxaban πριν την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση του rivaroxaban.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση του rivaroxaban πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση.

- Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto **2,5mg** πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον **12** ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού,
- Ενώ, το **10mg/15mg/20mg** πρέπει να διακοπούν τουλάχιστον **24** ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr

Η συγχορήγηση του rivaroxaban με κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} του rivaroxaban, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr.

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης του rivaroxaban, είτε του CYP3A4 είτε της P-gr, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,4 φορά της C_{max}. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη.

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP 3A4 και την P-gr, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} του rivaroxaban. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Η φλουконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max}. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρρόνη, ο συνδυασμός με το rivaroxaban θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με το rivaroxaban (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστηριότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του rivaroxaban.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηθούν οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά.

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχωρήγηση rivaroxaban (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το rivaroxaban συγχωρηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με το rivaroxaban (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηθούν ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε rivaroxaban (20 mg) ή από το rivaroxaban (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Neoplastin) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του rivaroxaban κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Χα, PiCT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση του rivaroxaban.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο Ctrough του rivaroxaban (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη του rivaroxaban) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από το rivaroxaban σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και του rivaroxaban.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση του rivaroxaban με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC του rivaroxaban, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση του rivaroxaban με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το rivaroxaban συγχορηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Το rivaroxaban ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως το CYP3A4.

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή.

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης του rivaroxaban.

Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ασφάλεια του rivaroxaban αξιολογήθηκε σε έντεκα μελέτες φάσης III που συμπεριέλαβαν 32.625 ασθενείς που εκτέθηκαν στο rivaroxaban.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban ήταν αιμορραγίες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ($\geq 4\%$) ήταν επίσταξη (5,9 %) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (4,2 %).

Συνολικά σε περίπου 67% των ασθενών που εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση rivaroxaban αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Περίπου 22% των ασθενών παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκε ότι σχετίζονταν με τη θεραπεία, όπως αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg Xarelto οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος και σε παθολογικούς ασθενείς που νοσηλεύονται αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε περίπου 6,8% και 12,6% των ασθενών αντίστοιχα και αναιμία εμφανίστηκε σε περίπου 5,9% και 2,1% των ασθενών αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με 15 mg Xarelto δύο φορές ημερησίως ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως για θεραπεία της ΕΒΦΘ ή ΠΕ, είτε με 20 mg άπαξ ημερησίως για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε περίπου 27,8% των ασθενών και αναιμία εμφανίστηκε σε περίπου 2,2% των ασθενών. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, αιμορραγία οποιουδήποτε τύπου ή σοβαρότητας αναφέρθηκε με συχνότητα επεισοδίων 28 ανά 100 έτη ασθενών, και αναιμία με συχνότητα επεισοδίων 2,5 ανά 100 έτη ασθενών. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ACS), αναφέρθηκε αιμορραγία κάθε τύπου ή

σοβαρότητας με συχνότητα επεισοδίων 22 ανά 100 έτη ασθενών. Αναιμία αναφέρθηκε με συχνότητα επεισοδίων 1,4 ανά 100 έτη ασθενών.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα⁶⁷.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε μελέτες φάσης III

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή		
Οφθαλμικές διαταραχές			
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)			
Καρδιακές διαταραχές			
	Ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές			
Υπόταση, αιμάτωμα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Επίσταξη, αιμόπτυση			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	Ίκτερος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			

⁶⁷ Οι συχνότητες ορίζονται ως:

πολύ συχνές (≥ 1/10)

συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)

όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)

σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)

πολύ σπάνιες (< 1/10.000)

μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Άλγος στα άκρα ^A	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία	Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας και μηννορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος) ^A			Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A	
Παρακλινικές εξετάσεις			
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος ^A , αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A , αυξημένη GGT ^A	Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT)	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας έκκριση από τραύμα ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ	

A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας. Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρο-γεννητικό) και αναιμία έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με rivaroxaban σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ABK). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση.

Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παρατηρήσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες σε χρονική συσχέτιση με τη χρήση του Xarelto. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν μπορεί να εκτιμηθεί.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα (Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών φάσης III, αυτά τα συμβάντα ήταν όχι συχνά ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Χολόσταση, Ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης) (Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών φάσης III, αυτά τα συμβάντα ήταν σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Θρομβοπενία (Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών φάσης III, αυτά τα συμβάντα ήταν όχι συχνά ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)).

Υπερδοσολογία

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 600 mg έχουν αναφερθεί χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg rivaroxaban ή ανώτερες.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο που να ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση του rivaroxaban.

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας του rivaroxaban.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει rivaroxaban, η επόμενη χορήγηση του rivaroxaban πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Το rivaroxaban έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών. Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπεπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των προϊόντων σε άτομα που παίρνουν rivaroxaban. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών.

Η θειακή πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση του rivaroxaban. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν rivaroxaban. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν rivaroxaban. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, το rivaroxaban δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσσιμο.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Το rivaroxaban είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Το rivaroxaban δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από το rivaroxaban με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Neoplastin για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα.

Η ένδειξη για PT πρέπει να παραχθεί σε δευτερόλεπτα, διότι η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (International Normalized Ratio-INR) έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Neoplastin) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) κυμάνθηκαν από 13 έως 25 δευτερόλεπτα (αρχικές τιμές πριν την επέμβαση 12 έως 15 δευτερόλεπτα).⁶⁸

Σε ασθενείς που παίρνουν rivaroxaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Neoplastin) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg rivaroxaban δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg rivaroxaban άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (8 - 16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια από 15 mg δυο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για τα 20 mg άπαξ ημερησίως (18 - 30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.

Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που παίρνουν rivaroxaban για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Neoplastin) 1 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με **15 mg** άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (16 - 36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που θεραπεύονταν με **20 mg** άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.

⁶⁸ Αναφέρεται στο Xarelto 10mg.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης του rivaroxaban σε υγιή ενήλικα άτομα ($n = 22$), αξιολογήθηκαν οι δράσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Neoplastin PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης του rivaroxaban. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το rivaroxaban στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα του rivaroxaban μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το rivaroxaban απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.

Η από στόματος απορρόφηση του rivaroxaban είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 - 100%) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και των 10 mg, ανεξάρτητα από τη λήψη νήστις ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} του rivaroxaban στη δόση των 2,5 mg και των 10 mg. Το δισκίο rivaroxaban 2,5 mg και 10 mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του rivaroxaban είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, το rivaroxaban εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά του, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση. Αυτό είναι εντονότερο στην κατάσταση νηστείας από ό,τι στην κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική του rivaroxaban είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση του rivaroxaban εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν το rivaroxaban υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν το rivaroxaban απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση του rivaroxaban περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση του rivaroxaban.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg rivaroxaban χορηγούμενο από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο.

Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ του rivaroxaban, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις του rivaroxaban.

Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με Vss περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Από τη χορηγούμενη δόση του rivaroxaban, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

Το rivaroxaban μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, το rivaroxaban είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).

Το αμετάβλητο rivaroxaban είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, το rivaroxaban μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση του rivaroxaban από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του rivaroxaban.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του rivaroxaban (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC του rivaroxaban κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC του rivaroxaban αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση του rivaroxaban, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στο rivaroxaban με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B 20 και C .

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στο rivaroxaban σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του rivaroxaban (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, το rivaroxaban δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλισίμο.

Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban **2,5 mg** δύο φορές ημερησίως για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ACS, ο γεωμετρικός μέσος συγκεντρώσεως (90% προβλέψιμο διάστημα) 2-4 ώρες και περίπου 12 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 47 (13 - 123) και 9,2 (4,4 - 18) μg/l, αντίστοιχα.

Στους ασθενείς που παίρνουν rivaroxaban για την πρόληψη της VTE **10 mg** εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90% του διαστήματος πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύοντας χονδρικά τη μέγιστη και την ελάχιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος) ήταν 101 (7 - 273) και 14 (4 - 51) $\mu\text{g/l}$, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban για θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) **20 mg** άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος συγκέντρωσης (90% προβλέψιμο διάστημα) 2-4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 215 (22 – 535) και 32 (6-239) $\mu\text{g/l}$ αντίστοιχα.

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης του rivaroxaban στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Χα, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του rivaroxaban και της δραστηριότητας του παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Neoplastin PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 $\mu\text{g/l}$). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Γ) Στην φαρμακευτική ουσία **Apixaban**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Eliquis®** της εταιρίας **Pfizer**⁶⁹.

Κυκλοφορεί σε δύο (2) ποσοτικές συνθέσεις. Κάθε λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αντίστοιχα 2,5mg ή 5mg .

Θεραπευτικές ενδείξεις

Eliquis 2,5mg:

- Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος.
- Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση $\geq$ II).
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

Eliquis 5mg:

- Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση $\geq$ II).
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

⁶⁹ Μέχρι πρόσφατα το διακινούσαν μαζί με την εταιρία Boehringer Ingelheim.

Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο έκδοχο.
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό
- κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2)
- Βλάβη ή πάθηση εφόσον θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία.
- Μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων
- νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση
- νωτιαίου μυελού, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή
- οφθαλμολογική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι
- οισοφαγικοί κίρσοι, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες
- ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα, π.χ., μη
- κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, dabigatran κτλ.) εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Eliquis πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική του χρήση σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Eliquis πρέπει να διακοπεί εάν προκύψει σοβαρή αιμορραγία.

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με arixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε arixaban μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση
Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά.

Η ταυτόχρονη χρήση του Eliquis με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς ακολουθούν ταυτόχρονη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Eliquis με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και παθήσεις που δικαιολογούν μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών έναντι των δυνητικών κινδύνων πριν το συνδυασμό αυτής της θεραπείας με Eliquis.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με arixaban από 1,8% ανά έτος σε 3,4% ανά έτος και αύξησε το κίνδυνο αιμορραγίας με βαρφαρίνη από 2,7% ανά έτος σε 4,6% ανά έτος. Σε αυτή την κλινική μελέτη, υπήρξε περιορισμένη (2,1%) χρήση ταυτόχρονης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, χαρακτηριζόμενοι από πολλαπλές καρδιακές και μη καρδιακές συννοσηρότητες, οι οποίοι έλαβαν ASA ή το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH (Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση) για το arixaban (5,13% ανά έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,04% ανά έτος).

Χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε arixaban.

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eliquis δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες

Το Eliquis πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις

για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μη αποδεκτός.

Το Eliquis πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίζεται αναμένεται να είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται ή εύκολα ελεγχόμενη.

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Η χορήγηση του Eliquis θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Προσωρινή διακοπή

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου του Eliquis, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, ή επεμβατικές διαδικασίες θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι αποκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν για οποιαδήποτε αιτία απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με Eliquis, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό.

Ενδορραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ενδορραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ενδορραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδορραχιαίοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν τουλάχιστον 5 ώρες πριν από την πρώτη δόση Eliquis. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί επίσης από την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ενδορραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ., αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του arıxaban με μόνιμους ενδορραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες. Σε περίπτωση που υπάρχει τέτοια ανάγκη και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών δεδομένων του arıxaban, πρέπει να παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 20-30 ωρών (δηλ., 2 x ημίσεια ζωή) μεταξύ της τελευταίας δόσης του arıxaban και της αφαίρεσης του καθετήρα, και πρέπει να παραληφθεί τουλάχιστον μία δόση πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση του arıxaban πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Όπως με όλα τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα, η εμπειρία με νευραξονικό αποκλεισμό είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, συνιστάται πολύ μεγάλη προσοχή κατά τη χρήση του arıxaban επί παρουσίας νευραξονικού αποκλεισμού.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή.

Το Eliquis δεν συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του arıxaban δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του arıxaban στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, στη θεραπεία της ΠΕ και στην πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις του arıxaban στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία ΕΒΦΘ, τη θεραπεία ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το arıxaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min).

Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) και οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση arıxaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το arıxaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυξανόμενη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Επίσης, η συγχορήγηση του Eliquis με ASA σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του πιθανά μεγαλύτερου κινδύνου αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος

Το χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Eliquis αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία Α ή Β).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST $>2 \times$ ULN ή ολική χολερυθρίνη $\geq 1,5 \times$ ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, το Eliquis πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό. Πριν από την έναρξη του Eliquis, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς τόσο του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο arıxaban στο διπλάσιο ή περισσότερο με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την έκθεση στο arıxaban (π.χ., σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr

Η ταυτόχρονη χρήση του Eliquis με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr (π.χ., ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της έκθεσης στο αrixaban κατά ~50 Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη συγχορήγηση αrixaban μαζί με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr σε σχέση με το αrixaban μόνο του. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, το αrixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- το αrixaban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Το αrixaban δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι εξετάσεις πήξης του αίματος [π.χ., χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)] επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης του αrixaban. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Eliquis περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσανοχή γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς των CYP3A4 και P-gr

Η συγχορήγηση του αrixaban με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 2 φορές της μέσης AUC του αrixaban και σε αύξηση κατά 1,6 φορές της μέσης C_{max} του αrixaban.

Η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη).

Οι δραστικές ουσίες οι οποίες δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, (π.χ., διλτιαζέμη, ναπροξένη, αμιοδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη) αναμένεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση του αρίxaβαν στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η διλτιαζέμη (360 mg μία φορά την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του αρίxaβαν και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max} . Η ναπροξένη (500 mg, εφάπαξ δόση), ένας αναστολέας της P-gp αλλά όχι του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του αρίxaβαν, αντίστοιχα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του αρίxaβαν όταν συγχωρηγείται με λιγότερο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-gp.

Επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχωρήγηση του αρίxaβαν με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε μείωση κατά προσέγγιση της τάξης του 54% και 42% της μέσης AUC και C_{max} του αρίxaβαν, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση του αρίxaβαν με άλλους ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται επίσης να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων του αρίxaβαν στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του αρίxaβαν κατά την συγχωρηγούμενη θεραπεία με τέτοιους παράγοντες, ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, το αρίxaβαν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Το αρίxaβαν δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

Αντιπηκτικά, αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων και ΜΣΑΦ

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά.

Μετά από συνδυασμό χορήγησης ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) και αρίxaβαν (5 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση του αντι-Χα Παράγοντα. Δεν αποδείχθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το αρίxaβαν συγχωρηγήθηκε με ASA 325 mg μία φορά ημερησίως.

Η συγχωρήγηση του αρίxaβαν με κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή με συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75 mg και ASA 162 mg μία φορά ημερησίως, ή με πρασουγρέλη (60 mg ακολουθούμενα από 10 mg μία φορά ημερησίως) σε μελέτες Φάσης Ι, δεν έδειξε κάποια σχετική αύξηση σε εξετάσεις πρότυπου χρόνου αιμορραγίας, ή περαιτέρω αναστολή της συγκόλλησης αιμοπεταλίων, συγκριτικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων χωρίς αρίxaβαν. Οι αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος (PT, INR, και aPTT) ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις του αρίxaβαν μεμονωμένα. Η ναπροξένη (500 mg), ένας αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του αρίxaβαν, αντίστοιχα.

Παρατηρήθηκαν αντίστοιχες αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος για το arixaban. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην επίδραση της ναπροξένης στην προκαλούμενη από αραχιδονικό οξύ συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ούτε κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας μετά τη συγχορήγηση arixaban και ναπροξένης.

Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, μπορεί να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση όταν αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες συγχορηγούνται με arixaban. Το Eliquis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας. Αναφέρθηκε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγίας με τον τριπλό συνδυασμό arixaban, ASA και κλοπιδογρέλης σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Δεν συνιστάται συγχορήγηση του Eliquis με παράγοντες που σχετίζονται με σοβαρή αιμορραγία όπως: θρομβολυτικοί παράγοντες, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, θιеноπυριδίνες (π.χ. κλοπιδογρέλη), διπυριδαμόλη, δεξτράνη και σουλφινοπιραζόνη.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το arixaban συγχορηγήθηκε με ατενολόλη ή φαμοτιδίνη. Η συγχορήγηση του arixaban 10 mg με ατενολόλη 100 mg δεν επέφερε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του arixaban.

Μετά την χορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μαζί, η μέση AUC και C_{max} για το arixaban ήταν χαμηλότερη κατά 15% και κατά 18% σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο του. Η χορήγηση του arixaban 10 mg με φαμοτιδίνη 40 mg δεν είχε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του arixaban.

Επίδραση του arixaban σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro μελέτες του arixaban δεν έδειξαν ανασταλτική επίδραση στη δράση των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) ενώ παρατηρήθηκε στους ασθενείς μικρή ανασταλτική επίδραση της δράσης του CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) σε συγκεντρώσεις που είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Το arixaban δεν επέφερε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 σε συκέντρωση μέχρι τα 20 μM . Συνεπώς, το arixaban δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα. Το arixaban δεν είναι σημαντικός αναστολέας της P-gr.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, όπως περιγράφεται παρακάτω, το arixaban δεν άλλαξε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, της ναπροξένης ή της ατενολόλης.

Διγοξίνη: Η συγχορήγηση του arixaban (20 mg μία φορά ημερησίως) με διγοξίνη (0,25 mg μία φορά ημερησίως), ένα υπόστρωμα της P-gr, δεν επηρέασε την AUC ή τη C_{max} της διγοξίνης. Επομένως, το arixaban δεν αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την P-gr μετακίνηση του υποστρώματος.

Ναπροξένη: Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεων arixaban (10 mg) και ναπροξένης (500 mg), ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ, δεν επέφερε καμία επίπτωση στην AUC ή τη C_{max} της ναπροξένης.

Ατενολόλη: Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης αrixaban (10 mg) και ατενολόλης (100 mg), ένας συνηθισμένος β-αποκλειστής, δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της ατενολόλης.

Ενεργός άνθρακας

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την έκθεση στο αrixaban.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του αrixaban έχει εξετασθεί σε 7 κλινικές μελέτες Φάσης III που συμπεριελάμβαναν περισσότερους από 21.000 ασθενείς: πάνω από 5.000 ασθενείς στις μελέτες πρόληψης ΦΘΕ, πάνω από 11.000 ασθενείς στις μελέτες MBKM και πάνω από 4.000 ασθενείς στις μελέτες θεραπείας ΦΘΕ (θεραπεία ΦΘΕ), για μέση συνολική έκθεση 20 ημερών, 1,7 ετών και 221 ημερών, αντίστοιχα. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγία, μώλωπες, επίσταξη και αιμάτωμα.

Στις μελέτες πρόληψης της ΦΘΕ, συνολικά το 11% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αrixaban ήταν 10% στις μελέτες με αrixaban έναντι ενοξαπαρίνης. Στις μελέτες MBKM, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αrixaban ήταν 24,3% στη μελέτη με αrixaban έναντι βαρφαρίνης και 9,6% στη μελέτη με αrixaban έναντι ασπιρίνης. Στη μελέτη με αrixaban έναντι βαρφαρίνης, η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και του ορθού) με αrixaban ήταν 0,76% /έτος. Η επίπτωση της μείζονος ISTH ενδοφθάλμιας αιμορραγίας με αrixaban ήταν 0,18%/έτος.

Στις μελέτες θεραπείας της ΦΘΕ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αrixaban ήταν 15,6% στη μελέτη με αrixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης και 13,3% στη μελέτη με αrixaban έναντι εικονικού φαρμάκου.

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατατάσσονται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) για πρόληψη ΦΘΕ, MBKM και θεραπεία ΦΘΕ, αντίστοιχα.

<u>Κατηγορία οργανικού συστήματος</u>	Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			
Αναιμία	Συχνές	-	-
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	-	-
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
Υπερευαισθησία, αλλεργικό οίδημα και αναφυλαξία	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές*

<u>Κατηγορία οργανικού συστήματος</u>	Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (ΜΒΚΜ)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
Εγκεφαλική αιμορραγία	-	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιτεφυκότα)	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
Αιμορραγία, αιμάτωμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης που προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς)	Όχι συχνές	-	-
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	-	Όχι συχνές	-
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του αναπνευστικού	-	Σπάνιες	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			
Ναυτία	Συχνές	-	-
Αιμορραγία του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων, αιμορραγία του στόματος	-	Όχι συχνές	-
Αιματοχεσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού, συλορραγία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	-	Σπάνιες	-
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>			
Αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Όχι συχνές	-	-
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
Δερματικό εξάνθημα	-	Όχι συχνές	-
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			
Αιμορραγία μυός	Σπάνιες	-	-
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
Αιματουρία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές

<u>Κατηγορία οργανικού συστήματος</u>	Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
Μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία ουρογεννητικής οδού	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής	-	Όχι συχνές	-
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>			
Μικροσκοπική λανθάνουσα αιμορραγία παρούσα	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>			
Μώλωπας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό (συμπεριλαμβανομένου αιματώματος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγίας τραύματος, αιματώματος των αγγείων στη θέση παρακέντησης και αιμορραγίας στη θέση του καθετήρα), έκκριση από τραύμα, αιμορραγία στη θέση τομής (συμπεριλαμβανομένου του αιματώματος στη θέση τομής), εγχειρητική αιμορραγία	Όχι συχνές	-	-
Μετατραυματική αιμορραγία, αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγία στη θέση τομής	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές

* Δεν υπήρξαν περιστατικά γενικευμένου κνησμού σε CV185057 (μακροχρόνια πρόληψη ΦΘΕ)

Η χρήση του Eliquis ενδέχεται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φανεράς ή κρυφής αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα θα ποικίλουν ανάλογα με την τοποθεσία και το βαθμό ή την επέκταση της αιμορραγίας.

Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για το Eliquis. Η υπερδοσολογία του apixaban ενδέχεται να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης της κατάλληλης θεραπείας, π.χ., χειρουργική αιμόσταση ή μετάγγιση φρέσκου παγωμένου πλάσματος.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, το από του στόματος χορηγούμενο αrixaban σε υγιή άτομα σε δόσεις των 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως (bid) για 7 ημέρες ή 50 mg μια φορά ημερησίως (od) για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg αrixaban μείωσε τη μέση AUC του αrixaban κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max} . Η μέση ημίσεια ζωή του αrixaban μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν το αrixaban χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά το αrixaban. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με αrixaban ή της τυχαίας κατάποσης.

Εάν δεν μπορεί να ελεγχθεί μέσω των παραπάνω μέτρων η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμάτων του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του Eliquis, όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης ενός PCC 4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC 4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει το Eliquis. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa σε άτομα που λαμβάνουν αrixaban. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η γνωμοδότηση ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του αrixaban κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση αrixaban 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με αrixaban.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF02

Μηχανισμός δράσης

Το αrixaban είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Xa. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Το αrixaban αναστέλλει τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Xa και τη δράση της προθρομβινάσης. Το αrixaban δεν έχει άμεσες επιδράσεις στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει εμμέσα την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Xa, το αrixaban προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου. Προκλινικές μελέτες του αrixaban σε πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει αντιθρομβωτική δράση στην πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σε προστατευτικές για την αιμόσταση δόσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του αrixaban αντικατοπτρίζουν τον μηχανισμό δράσης του (αναστολή του FXa). Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, το αrixaban επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του αrixaban. Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, το αrixaban μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Έχει αποδειχθεί επίσης η δράση του αrixaban κατά του FXa μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του Παράγοντα Xa σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα αντι-FXa, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom® Heparin χρωμογόνο δοκιμασία. Η δράση κατά του FXa παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση του αrixaban στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων του αrixaban στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αrixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων αrixaban.

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με αrixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντί Xa Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε αrixaban μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων, π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του αrixaban είναι περίπου 50% για δόσεις μέχρι 10 mg. Το αrixaban απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} του αrixaban στη δόση των 10 mg. Το αrixaban μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Το αrixaban επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική με τις δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της έκθεσης για τις από του στόματος χορηγούμενες δόσεις μέχρι 10 mg. Σε δόσεις ≥ 25 mg το αrixaban επιδεικνύει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Οι παράμετροι έκθεσης στο αrixaban παρουσιάζουν χαμηλή έως μέτρια μεταβλητότητα, η οποία αποτυπώνεται στην μεταξύ των ασθενών και εντός των ασθενών μεταβλητότητα της τάξης του ~20% CV και ~30% CV, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg αrixaban ως εναιώρημα 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 ml νερού, η έκθεση στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση μετά τη χορήγηση από το στόμα 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg αrixaban υπό μορφή 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 g πολτού μήλου, οι τιμές C_{max} και AUC ήταν 20% και 16% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου arixaban των 5 mg ως εναιώρημα σε 60 ml D5W μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή υγιών ατόμων που έλαβαν από το στόμα εφάπαξ δόση 5 mg arixaban υπό μορφή δισκίου.

Δεδομένου του προβλέψιμου, αναλογικού με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ του arixaban, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ισχύουν στις χαμηλότερες δόσεις arixaban.

Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 87%. Ο όγκος κατανομής (Vss) είναι περίπου 21 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή του arixaban γίνεται μέσω πολλών οδών. Από τη δόση του arixaban που χορηγείται στον άνθρωπο, το 25% περίπου ανιχνεύτηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών, με την πλειονότητα να ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση του arixaban ευθύνεται για το 27% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Παρατηρήθηκε η επιπλέον συμβολή της έκκρισης μέσω των χοληφόρων και της άμεσης εντερικής απέκκρισης σε κλινικές και μη κλινικές μελέτες, αντίστοιχα.

Το arixaban έχει συνολική κάθαρση περίπου 3,3 L/ώρα και ημίσεια ζωή 12 ωρών περίπου.

Η Ο-απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στην 3-οξο-πιπεριδινύλο ρίζα αποτελούν τις κύριες τοποθεσίες βιομετατροπής. Το arixaban μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4/5 με μικρή συμμετοχή από τα CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2J2. Το αμετάβλητο arixaban αποτελεί το βασικό σχετικό με το φάρμακο συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Το arixaban είναι ένα υπόστρωμα μεταφορικών πρωτεϊνών, P-gp και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν φάνηκε καμία επίπτωση της εξασθενημένης νεφρικής λειτουργίας στη μέγιστη συγκέντρωση του arixaban. Φάνηκε μία αύξηση στην έκθεση στο arixaban σχετιζόμενη με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 – 80 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις του arixaban στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν κατά 16, 29 και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η AUC του arixaban αυξήθηκε κατά 36% όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση arixaban 5 mg αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του arixaban κατά 14% σε αυτά τα άτομα με ESRD, όταν ξεκίνησε δύο ώρες μετά από την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης arixaban 5 mg, που αντιστοιχεί σε κάθαρση του arixaban 18 mL/λεπτό. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με arixaban.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν 8 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child-Pugh A 5 ($n = 6$) και βαθμός 6 ($n = 2$), και 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child Pugh B 7 ($n = 6$) και βαθμός 8 ($n = 2$), με 16 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική εφάπαξ δόσης του αrixaban 5 mg δεν άλλαξαν σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλλαγές στη δράση κατά του Παράγοντα Χα και το INR ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (μεγαλύτεροι των 65 ετών) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς, με μέσες τιμές AUC υψηλότερες κατά 32% περίπου και καμία διαφορά στη C_{max} .

Φύλο

Η έκθεση στο αrixaban ήταν περίπου 18% υψηλότερη σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Εθνική καταγωγή και φυλή

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών φάσης I δεν έδειξαν καμία ευδιάκριτη διαφορά στη φαρμακοκινητική του αrixaban μεταξύ Λευκών/Καυκάσιων, Ασιατών και Έγχρωμων/Αφρο-Αμερικάνων υποκειμένων. Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε επίπεδο πληθυσμού ασθενών που έλαβαν αrixaban ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της φάσης I.

Σωματικό βάρος

Συγκριτικά με την έκθεση ατόμων με σωματικό βάρος 65 έως 85 kg σε αrixaban, το σωματικό βάρος > 120 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου χαμηλότερη έκθεση και το σωματικό βάρος < 50 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου υψηλότερη έκθεση.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αrixaban στο πλάσμα και πολλά φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία (δράση κατά του FXa, INR, PT, aPTT) έχουν αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση ευρέος φάσματος δόσεων (0.5 – 50 mg). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αrixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η PK/PD σχέση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρουσίασαν τα υγιή άτομα.

Δ) Στην φαρμακευτική ουσία **Edoxaban**, η οποία κυκλοφορεί με το όνομα **Lixiana®** ή **Savaysa®** της εταιρίας **Diachii Sankyo**.

Κυκλοφορεί σε τρεις (3) ποσοτικές συνθέσεις. Κάθε λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αντίστοιχα 15mg ή 30 ή 60mg .

Θεραπευτικές ενδείξεις

- Μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM).

- Περιορισμοί στη χρήση του στη MBKM. Το Savaysa δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με CrCl > 95mL/min, διότι αυξάνει την πιθανότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού σε σχέση με την βαρφαρίνη.

- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε αρχική θεραπεία των 5 έως 10 ημερών μαζί με κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό.

Αντενδείξεις

- Το Savaysa αντενδείκνυται σε ασθενείς με: Ενεργή κλινικά αιμορραγία.

Ειδικές προειδοποιήσεις – προφυλάξεις

- Μειωμένη αποτελεσματικότητα στη MBKM σε ασθενείς με CrCl > 95mL/min. Το Savaysa δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με CrCl > 95mL/min. Στην μελέτη ENGAGE AF-TIMI σε ασθενείς με CrCl > 95mL/min είχαν μία αυξημένη τάση για ισχαιμικό εγκεφαλικό με το Savaysa των 60mg ημερησίως συγκριτικά με ασθενείς σε θεραπεία με βαρφαρίνη. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται άλλο αντιπηκτικό.
- Αυξημένη πιθανότητα εγκεφαλικού με την διακοπή του Savaysa σε ασθενείς με MBKM.
Η πρόωγη διακοπή οποιαδήποτε αντιπηκτικού χωρίς άλλη επιλογή αντιπηκτικού αυξάνει το ρίσκο των ισχαιμικών συμβάντων. Αν διακοπεί το Savaysa για κάποιο λόγο άλλο της κλινικής αιμορραγίας που ο γιατρός θα πρέπει να σκεφθεί την κάλυψη του ασθενή με κάποιο άλλο αντιπηκτικό.
- Πιθανότητα αιμορραγίας.

Το Savaysa αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και πιθανόν θανάσιμη αιμορραγία.

Διακοπή του Savaysa σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία.

Συγχρησιμοποιούμενη χρήση με φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα αιμορραγίας. Σε αυτά εμπεριέχονται η ασπιρίνη και άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, αντιθρομβωτικά και ινωδολυτικά, καθώς και η χρόνια χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Δεν υπάρχει ενδεδειγμένος τρόπος αντιστροφής του αντιπηκτικού αποτελέσματος του Savaysa του οποίου η δράση ισχύει μέχρι 24 ώρες από την τελευταία δόση. Η αντιπηκτική αγωγή με Savaysa δεν μπορεί να παρακολουθηθεί με τις σπάντες εργαστηριακές δοκιμασίες. Το Savaysa δεν αναμένεται να είναι αιμοδυσλίσσιμο. Η πρωταμίνη, η βιταμίνη Κ και το τρανεξαμικό οξύ δεν επηρεάζουν την αντιπηκτική δράση του Savaysa.

- Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ενδορραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ενδορραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδορραχιαίοι καθετήρες δεν πρέπει να αφαιρεθούν νωρίτερα από 12 ώρες μετά από την τελευταία δόση Savaysa. Η επόμενη δόση δεν πρέπει να δίνεται νωρίτερα των 2 ωρών μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί επίσης από την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ενδορραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ., αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

- Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Savaysa δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση του Savaysa δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού σε ασθενείς με MBKM.
- Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση.

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται για το Savaysa συνδέονται με αιμορραγία.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, θρομβολυτικά.

Η συγχορήγηση του Savaysa αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά και θρομβολυτικά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Πρέπει να εξετασθούν οποιαδήποτε συμπτώματα αιμορραγίας αν οι ασθενείς θεραπεύονται με αντιπηκτικά, ασπιρίνη, αιμοπεταλιακούς αναστολείς και ΜΣΑΦ. Η συχορηγούμενη μακράς διάρκειας θεραπεία με Savaysa και άλλα αντιπηκτικά δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγία.

Η βραχείας διάρκειας χορήγηση με αντιπηκτικά μπορεί να χρειασθεί σε ασθενείς που εναλλάσσουν την θεραπεία από και προς σε Savaysa. Σε κλινικές μελέτες με Savaysa και ασπιρίνη (χαμηλή δόση $\leq 100\text{mg}/\text{ημέρα}$) ή με θινοπυρηδίνες και ΜΣΑΦ οδήγησαν στην αύξηση των κλινικά ενεργών αιμορραγιών. Πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση για αιμορραγία σε ασθενείς που απαιτούν χρόνια θεραπεία με χαμηλής δόση ασπιρίνης ή και ΜΣΑΦ.

P-gr Επαγωγείς.

Αποφυγή της συγχορήγησης του Savaysa με ριφαμπικίνη.

P-gr Αναστολείς.

Θεραπεία της MBKM

Βασιζόμενοι στην κλινική εμπειρία της ENGAGE AF-TIMI 48 μελέτη η μείωση της δόσης σε ασθενείς που θεραπεύονται με P-gr αναστολείς είχε ως αποτέλεσμα τα επίπεδα του Edoxaban στο αίμα να είναι χαμηλότερα σε σχέση με αυτούς που έπαιρναν ολόκληρη τη δόση, με συνέπεια καμία μείωση της δόσης να μη συνιστάται σε συγχορήγηση με P-gr αναστολείς.

Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για το Edoxaban. Η υπερδοσολογία του Savaysa αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα παρακάτω φάρμακα δεν αναμένεται να αναστρέψουν την αντιπηκτική δράση του Edoxaban: Πρωταμίνη, βιταμίνη K και τρανεξαμικό οξύ.

Φαρμακολογικές Ιδιότητες.

Μηχανισμός Δράσης.

Το Edoxaban είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Χα. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Το Edoxaban αναστέλλει τον ελεύθερο παράγοντα Χα και τη δράση της προθρομβινάσης και αναστέλλει την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα στον καταρράκτη της πήξης μειώνει την δημιουργία της θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου.

Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, το Edoxaban επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μία μελέτη του QT σε υγιή άτομα, ηλικίας 19 έως 45 δεν παρατηρήθηκε αύξηση του QT διαστήματος με το Edoxaban (90mg και 180mg).

Φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με την ασπιρίνη.

Η συγχορήγηση της ασπιρίνης (100mg ή 325mg) και του Edoxaban αύξησε το χρόνο αιμορραγίας σε σχέση με το καθένα φάρμακο ξεχωριστά.

ΜΣΑΦ (Naproxen)

Η συγχορήγηση με ναπροξένη (500mg) και του Edoxaban αύξησε το χρόνο αιμορραγίας σε σχέση με το καθένα φάρμακο ξεχωριστά.

Φαρμακοκινητική

Το Edoxaban δείχνει δοσο-εξαρτώμενη φαρμακινητική για δόσεις από 15 έως 150 mg και 60 έως 120 mg σε μονο-δόσεις ή επαναλαμβανόμενες δόσεις στα φυσιολογικά άτομα.

Απορρόφηση

Ακολουθώντας τις εκ του στόματος δόσεις η υψηλή συγκέντρωση του Edoxaban στο πλάσμα παρατηρούνται μεταξύ μίας με δύο ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Edoxaban είναι 62%. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την συνολική έκθεση στο Edoxaban. Το Savayasa δόθηκε με ή χωρίς φαγητό στην ENGAGE AF-TIMI 48 και Hokusai VRE μελέτες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ότι αφορά την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου θρυματισμένου ή αναμεμιγμένου με το φαγητό, με υγρά ή την χορήγησή του μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

Κατανομή

Η κατανομή είναι διφασική. Η δέσμευση in vitro στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 55%, ο όγκος κατανομής (VDss) είναι 107 λίτρα. Δεν υπάρχει κλινικά ACCUMULATION ΤΟΥ Edoxaban με μία δόση την ημέρα. Η σταθερή συγκέντρωσή του παρατηρείται μεταξύ τριών (3) ημερών.

Μεταβολισμός.

Το αμετάβλητο Edoxaban αποτελεί το βασικό σχετικό με το φάρμακο συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα. Υπάρχει ένας μικρός μεταβολισμός μέσω υδρόλυσης CONJUGATION και OXIDATION μέσω του CYP3A4.

Ο βασικός μεταβολίτης M4 που δημιουργείται με την υδρόλυση είναι ανθρωποειδικό και ενεργό και φτάνει λιγότερο του 10% της συμμετοχής PARENT COMPOUND στα υγιή άτομα.

EXPOSURE Η έκθεση σε άλλους μεταβολίτες είναι λιγότερη του 10% της έκθεσης του Edoxaban.

Αποβολή.

Το Edoxaban αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα. Η νεφρική απέκκριση του Edoxaban (11L/hour) ευθύνεται για το 50% της συνολικής κάθαρσης του Edoxaban (22L/hour). Ο μεταβολισμός μέσω χολής και γαστρεντερικής αποβολής συνυπολογίζεται στην υπόλοιπη απέκκρισή του. Η τελική απέκκριση της ημίσειας ζωής του Edoxaban είναι 10 με 14 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ο βαθμός Child Pugh A ή Child Pugh B έδειξε παρόμοια φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική με υγιή άτομα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για το Edoxaban σε ασθενείς με μεγάλη ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε άτομα με CrCl 51 έως 80 mL/min, μέτρια κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 mL/min και σοβαρή κάθαρση 15 έως 30 mL/min, ή

άτομα που κάνουν περιτονεακή διάλυση αυξήθηκαν κατά 32%, 74%, 72% και 93% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης.

Αιμοδιάλυση

Σε μία τετράωρη περίοδο αιμοδιάλυσης το Edoxaban μειώθηκε κατά 7%.

Ηλικία

Σε έναν πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης λαμβάνοντας υπόψη την νεφρική λειτουργία και το βάρος σώματος η ηλικία δεν έδειξε καμία επιπλέον κλινική σημασία στην φαρμακοκινητική του Edoxaban.

Βάρος

Η έκθεση του φαρμάκου σε ασθενείς με μεσαίο σωματικό βάρος (55 κιλά) αυξήθηκε κατά 13% σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλό σωματικό βάρος (84 κιλά).

Φύλο

Το φύλο δεν είχε καμία ειδική σημασία.

Εθνική Καταγωγή/Φυλή

Η έκθεση του Edoxaban σε asiάτες ασθενείς και μη asiάτες υπήρξε η ίδια.

In Vitro φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In Vitro μελέτες έδειξαν ότι το Edoxaban δεν αναστέλλει το βασικό κυτόχρωμα P450 ένζυμο (CYP1A2) και δεν επαγάγει το CYP1A2, CYP3A4 ή τον P-gr μεταφορέα.

Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Το Edoxaban αυξάνει της C_{max} της διγοξίνης κατά 28%. Παρόλα αυτά το IUC δεν επηρεάστηκε. Το Edoxaban δεν επηρέασε την συγκέντρωση της C_{max} και την AUC της κινιδίνης. Το Edoxaban μείωσε την C_{max} και την AUC της βεραπαμίλης κατά 14% και 16% αντίστοιχα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ

Επειδή μπορούμε να προβλέψουμε την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των NOACs η εργαστηριακή ρουτίνα για την παρακολούθησή τους δεν χρειάζεται. Παρόλα αυτά σε συγκεκριμένες καταστάσεις όπως επείγον χειρουργείο, τραύμα, οξεία αιμοραγία, νεφρική ανεπάρκεια, προχωρημένη ηλικία και οξύ εγκεφαλικό όπου χρειάζεται θρομβόλυση χρειάζεται καθορισμός των επιπέδων της πήξης συγκέντρωσης του φαρμάκου. Αυτό γίνεται με τη χρήση ειδικών μεθόδων για τα φάρμακα. Παρόλο που οι μέθοδοι για την ποσοστοποίηση των NOACs υπάρχουν στα εργαστήρια από χρόνια η έλλειψη του FDA συγκεκριμένων kits με ειδικά «καλυμπρίτορες» και «κοντρόλ» για τα φάρμακα, μειώνουν τη χρήση αυτών των τεστ στην Αμερική. Όταν δεν υπάρχουν ειδικές δοκιμασίες για τα φάρμακα οι ISTH και οι BCSH προτείνουν τη χρήση των δοκιμασιών της πήξης όπως το APTT για το Dabigatran και του PT για τα anti-Xa NOACs για την εύρεση του φαρμάκου.⁷⁰

⁷⁰ Gosselin R. C – D. M. Adcock, Assessing nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the laboratory, International Journal of Laboratory Hematology, John Wiley & Sons Ltd., 2015, 37, σ. 46

Table 1. Effect of NOACs on routine and specialty coagulation assays		
Assay	NOAC anti-IIa	NOAC anti-Xa
TCT	Markedly ↑	No effect
Clauss fibrinogen	No effect or falsely ↓*	No effect
APTT mixing study	Incomplete correction	Incomplete correction§
PT mixing study†	Incomplete correction	Incomplete correction§
Bethesda assay	Falsely present	Not tested
APTT-based factor assays, one stage	Falsely ↓ FVIII, IX, XI‡,§	Falsely ↓ FVIII, IX, XI‡,§
PT-based factor assays, one stage#	Falsely ↓ FVIII, IX, XI‡,§	Falsely ↓ FVIII, IX, XI‡,§
Chromogenic FVIII activity	No effect	Falsely ↓
Chromogenic AT Activity		
a. FXa based	a. No effect	a. Falsely ↑
b. FIIa based	b. Falsely ↑	b. No effect
PC Activity		
a. Clot based	a. Falsely ↑	a. Falsely ↑
b. Chromogenic	b. No effect	b. No effect
PS Activity		
a. Clot based	a. Markedly ↑	a. Falsely ↑
b. ELISA or LIA based	b. No effect	b. No effect§
LA Tests	Possible to misclassify as LA positive	Possible to misclassify as LA positive§
APCR	Falsely ↑ ratio	Falsely ↑ ratio

TCT, thrombin dotting time; APTT, activated partial thromboplastin time; PT/INR, prothrombin time/international normalized ratio; AT, antithrombin; PC, protein C; PS, protein S; APCR, activated protein C resistance; F, factor; LA, lupus anticoagulant.

*Effect is method-dependent, most fibrinogen assays show no effect.

†Prolongation is reagent and drug concentration dependent.

‡When drug levels are supratherapeutic.

§Assay effect is hypothesized based on drug action.

Διεθνείς Δοκιμασίες Πήξης

• Χρόνος πήξης

«Τα διεθνή τεστ σε αντίθεση με τις δοκιμασίες, που είναι ειδικές για τους παράγοντες πήξης ξεχωριστά παρέχουν πληροφορίες για την λειτουργία της πήξης. Η πήξη στα διεθνή τεστ πυροδοτείται από παράγοντες που περιέχουν αρνητικά φορτισμένα μέρη (όπως η καολίνη, σίλικα, ellagic acid, selit) και τα οποία ξεκινούν την ενδογενή πήξη ή από αντιδραστήρια που περιέχουν ενδογενή παράγοντα (TF) για να ξεκινήσουν την εξωγενή οδό. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο τεστ της πήξης είναι ο χρόνος πήξης, πυροδοτούμενο από τον ενδογενή παράγοντα (TF) η δοκιμασία αυτή είναι γνωστή ως PT, χρόνος προθρομβίνης. Ενώ η εκδοχή με την εξ επαφής πυροδότηση της πήξης είναι το APTT, ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης. Η ονομασία αυτή έχει ιστορική προέλευση.

Το PT δημιουργήθηκε στις αρχές του περασμένου αιώνα όταν υπήρχε μόνο η προθρομβίνη. Το αντιδραστήριο καλούμενο θρομβοπλαστίνη περιέγραφε την ουσία στο πλάσμα που μετέτρεπε την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Ιστορικά οι θρομβοπλαστίνες εκχυλίσονταν από τον εγκέφαλο, όπου και περιέχονταν μεγάλες ποσότητες ενδογενή παράγοντα και φωσφολιπιδίων. Ο όρος «μερική» στο APTT αναφέρεται στα αντιδραστήρια χωρίς ενδογενή παράγοντα. Ενώ, το «ενεργοποιημένο» αναφέρεται στην χρήση των αρνητικά φορτισμένων σωματιδίων, ενεργοποιητές εξ επαφής, για την καλύτερευση της απάντησης και της παραγωγής.

Το PT και το APTT γίνονται σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια με κιτρικό, στο οποίο προστίθεται ασβέστιο και αντιδραστήρια. Με αυτά τα τεστ παρακολουθούνται ο χρόνος μέχρι τη δημιουργία ορατού θρόμβου. Στο PT όπως και στο APTT σύμφωνα με τη μέθοδο Quick χρησιμοποιείται μη διαλυμένο πλάσμα. Στη μέθοδο Owren στο τεστ το πλάσμα είναι αραιωμένο με βοδινό πλάσμα, ως πηγή παράγοντα V και ινωδογόνου.

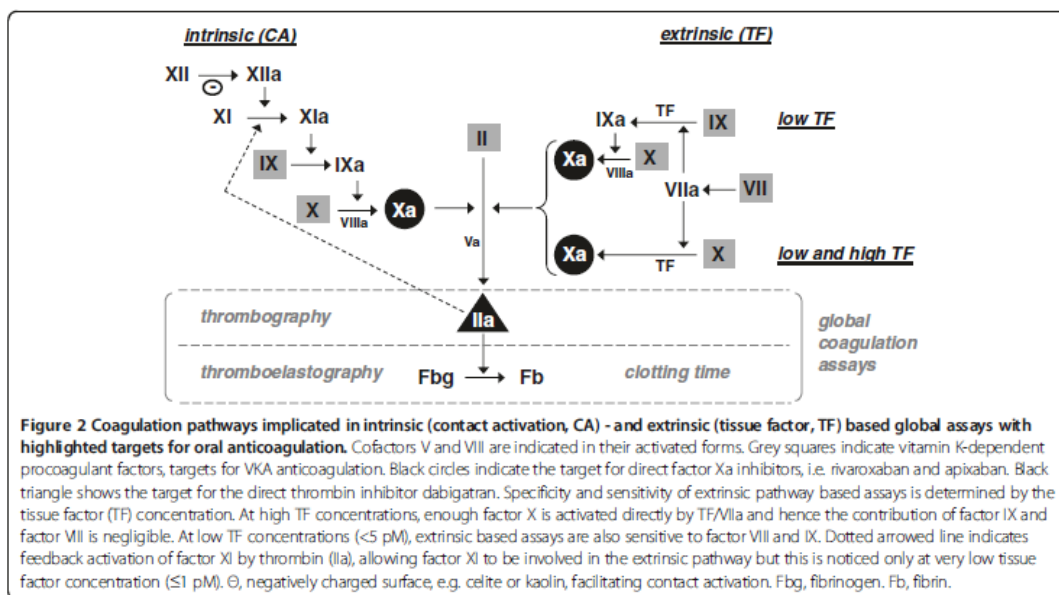
Μια μεγάλη ποικιλία θρομβοπλαστινών με διαφορετική ενεργότητα πήξης, οδήγησε στη δημιουργία της διεθνούς αναλογίας INR, το οποίο εναρμονίζει τα PT αποτελέσματα των VK πλασμάτων, ανεξαρτήτως των αντιδραστηρίων και των μηχανημάτων που χρησιμοποιούνται. Το APTT είναι ευαίσθητο σε ανεπάρκειες όλων των παραγόντων πήξης της ενδογενούς οδού, ενώ το PT είναι ευαίσθητο στο ινωδογόνο και στους παράγοντες II V VIII και X. Λόγω της υψηλής συγκέντρωση ενδογενή παράγοντα στο αντιδραστήριο που πυροδοτεί την πήξη, το PT είναι μη ευαίσθητο στον παράγοντα VIII και στον παράγοντα IX. Η Owren μέθοδος σε αντίθεση με την Quick είναι μη ευαίσθητη στο ινωδογόνο και στον παράγοντα V, αφού αυτά τα μέρη είναι παρόντα στα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται. Μειονέκτημα αποτελεί το ότι το PT και το APTT μετρούν τον χρόνο πήξης μόνο. Όταν δημιουργηθεί ορατός θρόμβος, η δημιουργία θρομβίνης – ινωδογόνου συνεχίζεται έως ότου δημιουργηθεί ένας σταθερός θρόμβος και η πήξη αναστέλλεται. Το PT και το APTT δεν μετρούν προόδους άλλες από την αρχική πήξη. Αυτά τα μειονεκτήματα έρχονται να απαντηθούν από άλλες δοκιμασίες όπως η θρομβοελαστογραφία και η θρομβοελαστομετρία και με τη γενιά δοκιμασιών της θρομβίνης.

- Θρομβοελαστογραφία και θρομβοελαστομετρία.

Η Θρομβοελαστογραφία ή TEG ή η θρομβοελαστομετρία ή TEM μετρά την μηχανική αντίσταση ενός δείκτη κατά την πήξη ολικού αίματος ή πλάσματος εξαρτώμενος είτε από τον τύπο των μηχανημάτων είτε των δεικτών (rod) είτε αυτών που περιέχονται στο ολικό αίμα ή στο πλάσμα. Οι TEG δείκτες γυρίζουν συνεχώς δεξιά και αριστερά κατά τη διάρκεια της ανάλυσης. Ως αποτέλεσμα της δημιουργίας ινωδογόνου, η ελαστικότητα του ολικού αίματος ή του πλάσματος αυξάνει στο χρόνο με παράλληλη αύξηση της μηχανικής (τριβής) που αντικατοπτρίζεται με τον δείκτη. Έτσι η θρομβοελαστογραφία μετρά την δημιουργία ενός θρόμβου ινώδους στο χρόνο, στο ολικό αίμα ή πλάσμα.⁷¹

⁷¹ Brinkman Herm Jam M, Global assays and the management of oral anticoagulation, Thrombosis Journal (2015) 13:9 DOI 10.1186/s12959-015-0037-1, σ. 4.

Με αυτή την τεχνική, τόσο η ενδογενής όσο και η εξωγενής οδός της πήξης εφαρμόζονται:



Clotting factor:	II	V	VII	VIII	IX	X	XI	XII
PT – Quick method								
PT – Owren method								
APTT								
TGA – 1 pM TF								
TGA – 5 pM TF								
TEG – TF*								
TEG – Celite**								

■ highly sensitive
 ■ moderate sensitive
 ■ slightly sensitive

Figure 3 Clotting factor sensitivity of different global coagulation assays. This figure shows the sensitivity of global tests for clotting factor deficiencies. A mark indicates that an assay is highly sensitive (green), moderate sensitive (blue), or slightly sensitive (orange) to the absence (<1%) of a certain clotting factor. No mark indicates no sensitivity, i.e. a normal assay readout. Sensitivity of different global coagulation tests for deficiencies in procoagulant factors are based on data provided in the following publications: clotting time based PT and APTT [38,39], thrombin generation assay (TGA) [40], thromboelastography (TEG) [41]. The presence of factor V in the assay reagents makes the Owren PT insensitive to this coagulation factor. *0.1% rabbit brain thromboplastin. **Negatively charged particulate to initiate contact activation.

Στο πλαίσιο της εξέτασης της χρησιμότητας της θρομβοελαστογραφίας TEG στην εργαστηριακή παρακολούθηση και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ δύο τάξεων των NOACs όπως οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran) και οι αναστολείς του παράγοντα Xa (Rivaroxaban και Arixaban) μέσα από την μελέτη «Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants»⁷² εξήχθησαν ορισμένα πολύ χρήσιμα και ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

⁷² Dias Joao D, Katherine Noem Derek...el al, Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants, στο ArchPatholLabmed- Vol 139 Μάιος 2015, σ. 665-673.

- Τόσο στο τεστ της Καολίνης ο χρόνος αντίδρασης (R-Time) και ο χρόνος της μέγιστου ποσοστού δημιουργίας θρόμβου παρατάθηκαν έναντι των δειγμάτων ελέγχου και έδειξαν μία ανταπόκριση στην δόση του Apixaban (R-Time μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια) και του Dabigatran.
- Το Rapide Teg - ενεργοποιημένος χρόνος πήξης τεστ- έδειξε τη δημιουργία μίας καμπύλης δόσης απάντησης και για τα τρία NOACs.
- Με την παρουσία των anti-Xa αναστολέων το τεστ της Εκαρίνης έδειξε σημαντική μείωση των R-Times σε υπερπηκτική ποσότητα ενώ στην παρουσία των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης μόνο μία μικρή και ανάλογη της δόσης μείωση του R-Time παρουσιάστηκε.

Η Rapide Teg και το Kaolin Test έδειξαν ότι είναι ικανά στο ανευρίσκουν εργαστηριακά τα NOACs.

Το τεστ της Εκαρίνης μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των Xa αναστολέων και των αναστολέων της θρομβίνης. Γι' αυτό το λόγο η TEG μπορεί να είναι χρήσιμο εργαλείο στο να διερευνά την αιμόσταση και να ανευρίσκει την αποτελεσματικότητα των αντιδότην για ασθενείς που λαμβάνουν NOACs.

- Δοκιμασίες θρομβίνης: Μεγάλης σημασίας είναι η μέτρηση της ενεργής θρομβίνης στη πήξη του πλάσματος. Η τεχνική ονομάζεται θρομβογραφία και χρησιμοποιεί ευαίσθητα στη θρομβίνη φλουορογονικά και χρωμογονικά υποστρώματα πεπτιδίων. Αυτά τα συνήθη κρατούνται από την ελεύθερη θρομβίνη και τις α2 micro-σφαρίνες ενωμένες με την θρομβίνη: με τον τρόπο αυτό εκτιμάται η ικανότητα της δημιουργίας θρομβίνης στο δείγμα πλάσματος. Η TGA μπορεί εύκολα να μετατραπεί και επιτρέπει τροποποιήσεις σε σχέση με τα αντιδραστήρα, τα buffer, προϊόντα και την παρουσία κυττάρων και αιμοπεταλίων». ⁷³
- Αραιωμένος χρόνος του Russell (Dilute Russell's Viper Venom Time -DRVV-T): Μία χρήσιμη δοκιμασία για όλα τα NOAC's. Το δηλητήριο της οχιάς του Russell περιέχει ένα ισχυρό ενεργοποιητή του παράγοντα X, το οποίο χρησιμοποιείται συνήθως, ως δοκιμασία για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS). Μία μελέτη συστήνει ότι το DRVV-T μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των NOACs. ⁷⁴
- UPLC-MS/MS Υψηλής Απόδοσης Υγρή Χρωματογραφία - Φασματομετρία Μαζών. Είναι μία δοκιμασία η οποία αξιολογεί την αναλυτική απόδοση αρκετών δοκιμασιών της πήξης για την ποσοτικοποίηση του Dabigatran, του Rivaroxaban και του Apixaban. Οι παρακάτω δοκιμασίες πήξης αξιολογούνται για την ακρίβειά τους: Hemoclot dTT, Pefakit PiCT, ECA, Liquid anti-Xa, Biophen Heparin (LRT) και Biophen DiXal anti-Xa. ⁷⁵ Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για να καθορίσει τις

⁷³ Brinkman Herm Jam M Global assays and the management of oral anticoagulation, Thrombosis Journal (2015) 13:9 DOI 10.1186/s12959-015-0037-1

⁷⁴ Douxfils Jonathan et al, Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 345138, σ.7-8

⁷⁵ Schmitz E.M.H., Boonen K, et al., Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants, Journal of Thrombosis and Hemostasis, 12, σ. 1636

συγκεντρώσεις των φαρμάκων Dabigatran και Rivaroxaban ανεξαρτήτως παραγόντων που επηρεάζουν την πήξη, όπως η αιμόλυση και το λιπαιμικό πλάσμα.⁷⁶

Ειδικές δοκιμασίες πήξης:

[A] Dabigatran:

Διαλυμένος Χρόνος Θρομβίνης (dTT), Χρόνος πήξης Εκαρίνης (ECT) και Χρωμογονική Δοκιμασία Εκαρίνης (ECA). Οι δοκιμασίες, που ελέγχουν την λειτουργία της θρομβίνης είναι πιο ευαίσθητες από αυτές που δεν είναι ειδικές για αυτόν το παράγοντα πήξης.

- **Χρόνος Θρομβίνης (TT)** αποδείχθηκε πολύ ευαίσθητος για το Dabigatran. Η ισχυρή ευαισθησία του TT απέναντι στο Dabigatran οδήγησε στη δημιουργία ενός βαθμονομημένου διαλυμένου χρόνου θρομβίνης χρησιμοποιώντας δεδομένα του Dabigatran για τον υπολογισμό της συγκέντρωσής του στο πλάσμα. Έτσι, ο αναστολέας τής θρομβίνης Hemoclot (HTI) δημιουργήθηκε και προτάθηκε ως μία γρήγορη, καθιερωμένη και βαθμονομημένη δοκιμασία. Θεωρητικά, η χρήση του διαλυμένου πλάσματος 1 προς 8 αρχικά επιτρέπει στην HTI δοκιμασία να μετράει το Dabigatran σε ένα ευρύ πεδίο συγκεντρώσεων. Επιπρόσθετα υπάρχει μία γραμμική συγγένεια μεταξύ του Dabigatran και του dTT, το οποίο είναι κατάλληλο για την ακριβή ποσοτικό καθορισμό του Dabigatran. Είναι επίσης εντελώς αυτοματοποιημένη δοκιμασία και έχει προσαρμοστεί στα διάφορα πηξιόμετρα, ώστε να χρησιμοποιείται εύκολα από τα εργαστήρια. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η HTI σχετίζεται αρκετά με τις συγκεντρώσεις του Dabigatran στο πλάσμα μετρημένα με LC-MS/MS (φασματομετρία μαζών) στο πλάσμα του ασθενή. Παρόλα αυτά το τεστ αυτό έχει κάποια όρια ως προς την εναλλαγή της θεραπείας από ηπαρίνη σε Dabigatran ή Ιρουδίνη και θα είναι ελάχιστα επηρεασμένος από την παρουσία αυτών των αναστολέων. Για τον ακριβή καθορισμό των συγκεντρώσεων κάτω των 50ng/mL η πιο ευαίσθητη μέθοδος είναι η φασματομετρία μαζών.⁷⁷

Ο χρόνος Θρομβίνης χρησιμοποιείται ως μία ευαίσθητη μέθοδος για να καθορίσει εάν το Dabigatran είναι παρόν και το οποίο θα αποκλείσει ένα φυσιολογικό χρόνο θρομβίνης. Αντίθετα με τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης το Rivaroxaban και το Apixaban κάνουν το χρόνο θρομβίνης μη αναγκαία δοκιμασία για την μέτρησή τους. Η ανάλυση του TT χρόνου χρησιμοποιείται για την διαφορική διάγνωση μεταξύ δύο διαφορετικών NOACs, σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, όπου οι ασθενείς είναι χωρίς αισθήσεις. Στην περίπτωση του Dabigatran το TT θα είναι αυξημένο, ενώ στην περίπτωση του Rivaroxaban ή του Apixaban το TT θα είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια.⁷⁸

⁷⁶ Kuhn Joachim, Gripp Tatjana et. al., UPLC-MRM Mass Spectrometry Method for Measurement of the Coagulation Inhibitors Dabigatran and Rivaroxaban in Human Plasma and Its Comparison with Functional Assays, PLoS ONE 10 (12), (DOI:10.1371/journal.pone.0145478), December 23, 2015, σελ. 17

⁷⁷ Douxfils, σ.6

⁷⁸ Ciurus Tomasz et al, New oral anticoagulants – a practical guide, Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2015: 12 (2): 111-118, σ. 113

- Η μέθοδος **Χρόνου πήξης Εκαρίνης (ECT)** παρέχει μία ακριβή μέτρηση της δράσης των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης. Η δημιουργία εμπορικών kits βελτιώνουν την δοκιμασία δεν έχουν όμως στανταρτοποιηθεί ή εγκυροποιηθεί για το Dabigatran. Γι'αυτό το λόγο δεν συστήνεται για έκτακτη εργαστηριακή παρακολούθηση, όπως επίσης δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και έχει ποικιλομορφία στα lot των kits δηλώνοντας ότι θα πρέπει να υπάρχει βαθμονόμηση για το τεστ αυτό.⁷⁹
Η ικανότητα του Dabigatran να αναστέλλει την δράση της Μεσοθρομβίνης και επακόλουθα την δημιουργία του θρόμβου έχει ως αποτέλεσμα την παράταση της ECT. Όταν χρησιμοποιείται το Dabigatran δύο φορές την ημέρα, η αύξηση της ECT πάνω από τρεις φορές συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι FXa αναστολείς δεν επηρεάζουν την ECT⁸⁰
- Η **Χρωμογονική Δοκιμασία Εκαρίνης (ECA)**, η οποία είναι η χρωμογονική μορφή της ECT, πρόσφατα βαθμονομήθηκε με στάνταρτ καλλιμπρέιτορ. Προτάθηκε για την πιο ακριβή μέτρηση του Dabigatran στο πλάσμα των ασθενών με ένα χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης όμοιο με της HTI. Η ECT και η ECA χρησιμοποιούν την Εκαρίνη, η οποία είναι ένα υψηλής καθαρότητας μεταλλοπρωτεάση, που λαμβάνεται από το δηλητήριο της Έχιδνας (*Echis carinatus*) και η οποία ενεργοποιεί την προθρομβίνη σε μεσοθρομβίνη.⁸¹

[B] Rivaroxaban:

Χρωμογονικές anti-Χα δοκιμασίες. Οι αρχικές μελέτες καθορισμού της ασφάλειας του PK/PD του Rivaroxaban πρότειναν ότι οι συγκεντρώσεις τού φαρμάκου στο πλάσμα και η αναστολή της δράσης του FXa έχουν στενή συσχέτιση. Γι'αυτό και οι έρευνες βελτίωσαν τις χρωμογονικές anti-Χα δοκιμασίες που χρησιμοποιούνταν προτιμότερα για την παρακολούθηση των LMWH. Χάρis στους ειδικούς βαθμονομητές και κοντρώλς, που περιέχουν μία καθορισμένη ποσότητα Rivaroxaban μία συγκεκριμένη χρωμογονική anti-Χα δοκιμασία αποδείχθηκε ότι καθορίζει ακριβώς τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα άνω των 30 ng/mL.

Άλλο πλεονέκτημα των χρωμογονικών anti-Χα δοκιμασιών είναι ότι επηρεάζονται λιγότερο από τις συνθήκες συλλογής του αίματος, και των διαφόρων αντυπηκτικών παραγόντων στους ασθενείς απ'ότι το PT. Υπάρχουν πολλές anti-Χα χρωμογονικές δοκιμασίες στην αγορά, αλλά μόνο μερικές από αυτές είναι ονομαστές για να καθορίσουν ακριβώς το ποσοστό το Rivaroxaban στο πλάσμα. Λαμβάνοντας υπόψη την χαμηλότερη ευαισθησία των χρωμογονικών δοκιμασιών απέναντι στη φασματομετρία μαζών και την ποικιλομορφία των αναλυτών της πήξης, τα οποία αυξάνουν την μη ακρίβεια των αποτελεσμάτων των μικρότερων συγκεντρώσεων, οι ασθενείς χρειάζονται αναλύσεις για τα επίπεδα μικρότερα των 30 ng/mL για το ποσοστό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου με υψηλής αποδοσης χρωματογραφία – φασματομετρία μαζών. Η παραπάνω μέθοδος είναι πιο ακριβής και πιο χρήσιμη σε όλο το εύρος των συγκεντρώσεων του Rivaroxaban με αποτέλεσμα να χρησιμο-

⁷⁹ Douxfils Jonathan et al, Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 345138, σ.8

⁸⁰ Ciurus Tomasz, σ. 113

⁸¹ Douxfils σ.8

ποιείται για να ορίσει το ποσοστό των χαμηλών έως μέτριων συγκεντρώσεων Rivaroxaban στα κλινικά δείγματα.⁸²

[Γ] Apixaban:

Χρωμογονικές δοκιμασίες.

Χάρης στην καλή ευαισθησία απέναντι στην αναστολή των FXa από το Apixaban, οι παραπάνω δοκιμασίες που είναι βαθμονομημένες με το συγκεκριμένο Apixaban βαθμονομητή, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Το πλεονέκτημα των χρωμογονικών anti-Xa δοκιμασιών είναι ότι επηρεάζονται λιγότερο από τις συνθήκες συλλογής του αίματος, και των διαφόρων αντιπηκτικών παραγόντων στους ασθενείς απ'ότι το PT.⁸³

[Δ] Edoxaban:

Χρωμογονικές δοκιμασίες.

Το Edoxaban είναι ο τρίτος άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa και παρόμοια με τους άλλους αναστολείς, οι χρωμογονικές δοκιμασίες του Xa χρησιμοποιούνται για να μετρήσουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου αυτού στο πλάσμα όταν χρησιμοποιούνται ειδικά καλιμπρέτορες για το φάρμακο αυτό.⁸⁴

3.2 ΤΡΟΠΟΙ ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΥ - Η επιρροή των NOAC's στις διεθνείς δοκιμασίες

«Τα NOACs μπορεί να επηρεάζουν τις δοκιμασίες που εξαρτώνται από τους παράγοντες Xa και IIa θρομβίνης ενεργότητας, συμπεριλαμβανομένου του PT APTT το TGA και το TEG/TEM. Τα αποτελέσματα των NOACs στις διεθνείς δοκιμασίες αναφέρονται σε πολλές δημοσιεύσεις. Παρόλα αυτά στις έρευνες οι παράμετροι ποικίλουν μεταξύ των μελετών. Επιτρέπονται μόνο ποιοτικές συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών τεστ.

Table 1 At a glance: global assay response to anticoagulation treatment

Assay	Parameter	Oral anticoagulant			
		VKA	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
PT-Quick	Clotting time	↑	—	↑	↑
PT-Owren	Clotting time	↑	—	↑	↑
APTT	Clotting time	↑	—	↑	↑
TGA-TF	Lag time	↑	↑	↑	↑
	Peak	↓	↓	↓	↓
	AUC	↓	↓	↓	↓
TEG/TEM-TF	R/CT	↑	↑/—	↑	↑
	K/CFT	↑	—	—	—
	MA/MCF	↓	—	—	—
TEG/TEM-CA*	R/CT	↑/—	↑/—	↑	↑
	K/CFT	—	—	—	—
	MA/MCF	—	—	—	↓/—

Qualitative comparison of the effect of NOACs on global testing parameters. PT, APTT and TGA assays were performed in citrated plasma. TEG/TEM assays were performed in citrated whole blood. Assay parameter is significantly increased (↑) or decreased (↓) by the oral anticoagulant, or effect is marginal to unnoticed (—). Classifications are based on the following publications: VKA [55-59], apixaban [32,35,60-63], rivaroxaban [62-69], dabigatran [32,56,63,69-74]. *Contact activator kaolin or celite. Global assays are sensitive to oral anticoagulation by VKAs, direct factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors. Global coagulation assays, in general, do not show specificity to a particular drug. They are only different in drug sensitivity (see Table 2).

⁸² Douxfils, σ.8

⁸³ Douxfils, σ.8

⁸⁴ Shamoun Fadi, Obeid Hiba and Harish Ramakrishna, Novel Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Monitoring, Reversal and Perioperative Management, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 424031 (8 pages), σ. 5 (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/424031>)

Μια λεπτομερής ποσοτική *in vitro* σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων του Arixaban Rivaroxaban και Dabigatran σε διαφορετικά τεστ έγιναν με φτωχό πλάσμα σε αιμοπετάλια κάτω από τις ίδιες ακριβώς συνθήκες.

Table 2 In detail: NOAC sensitivity of different global coagulation tests in plasma

		Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
		<i>In vivo</i> therapeutic dose ¹		
	Acute VTE:	15 mg bid	10 mg bid	150 mg bid
	Prophylaxis:	20 mg od	5 mg bid	150 mg bid
		<i>In vivo</i> mean plasma concentration (C_{min} - C_{max} µg/L) ¹		
	Acute VTE:	100 - 270	104 - 330	93 - 184
	Prophylaxis:	45 - 250	50 - 128	93 - 184
		<i>In vitro</i> effective concentration (µg/L) ²		
PT	- Innovin	399 ± 49	>800	596 ± 73
	- Thromborel	392 ± 36	>800	554 ± 41
	- Neoplastin	214 ± 36	>800	538 ± 47
modified PT	- mPT-Innovin	43 ± 3	190 ± 13	64 ± 6
	- mPT-Thromborel	47 ± 3	80 ± 6	88 ± 10
APTT	- Actin FSL	254 ± 28	>800	190 ± 15
TGA	- Lag time	41 ± 5	93 ± 28	27 ± 7
	- Peak thrombin	109 ± 5	121 ± 4	380 ± 71
	- AUC	151 ± 36	327 ± 99	433 ± 71
TEG-TF	- R	28 ± 3	80 ± 17	16 ± 8
	- Angle	263 ± 66	721 ± 73	484 ± 3
	- MA	>800	>800	>800

¹NOAC dose (od, once daily; bid, twice daily) currently advised for the treatment of acute venous thromboembolism (VTE) and the prophylactic treatment of VTE and atrial fibrillation [81,82] with mean NOAC concentration in plasma at steady state during treatment pre dose (C_{min}) and 2 h post dose (C_{max}) [83-85].

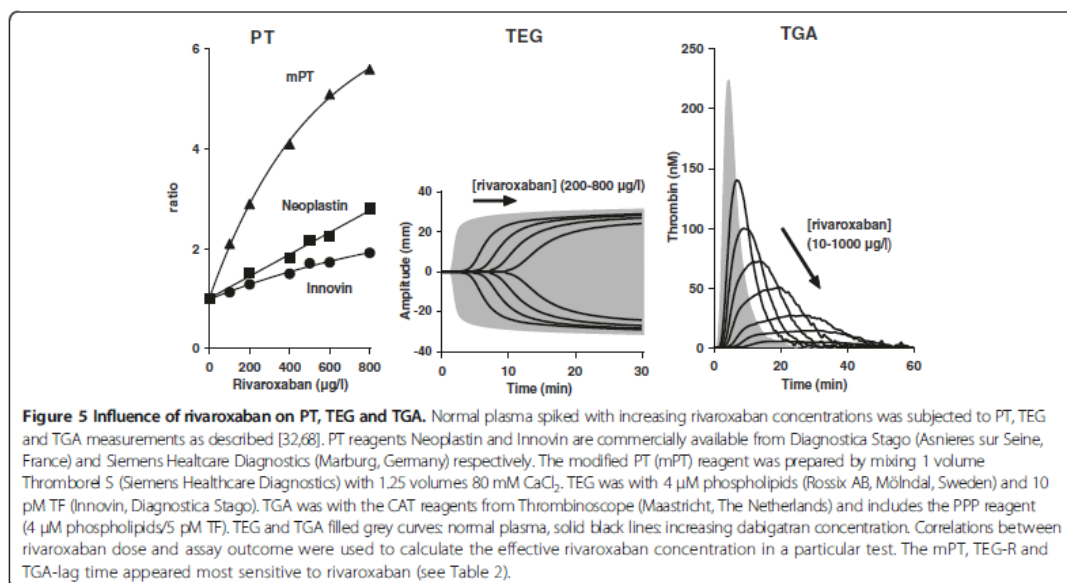
²Pooled normal citrated plasma was spiked with NOACs ranging from 0-800 µg/L plasma and subjected to PT APTT, TGA and TEG analysis. The modified PT (mPT) reagent consisted of a mixture of 1 volume thromboplastin reagent and 1.25 volumes 80 mM CaCl₂ [85]. The TGA assay was with 5 µM TF and 4 µM phospholipids. The TEG-TF in plasma was with 10 µM TF and 4 µM phospholipids. Effective concentration ($EC_{50\%}$) was defined as a 50% increase or decrease in assay parameter by the NOAC of interest as compared to incubations without NOAC. $EC_{50\%}$ values were obtained by interpolation and are given as mean ± SD of at least 3 determinations with the same plasma pool. Part of the data were taken from Dinkelaar et al. and detailed methods can be found in that study [32].

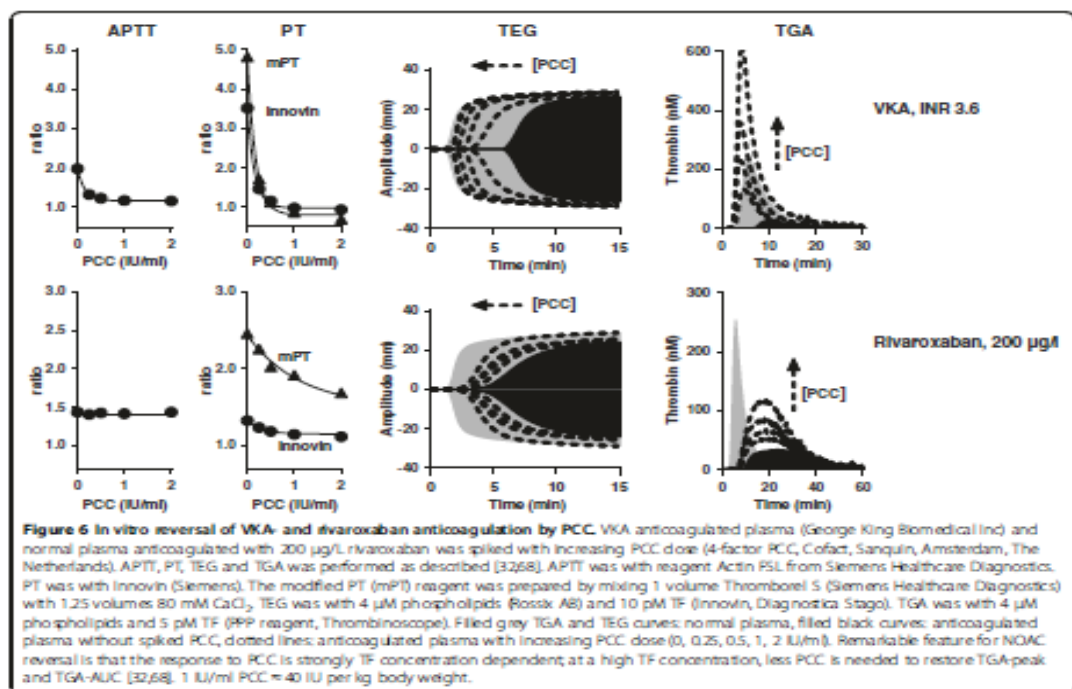
Το PT και το APTT όπως και άλλα διεθνή τεστ δεν δείχνουν ειδικότητα σε κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο. Διαφέρουν μόνο στην φαρμακευτική ευαισθησία. Το PT και το APTT δείχνουν φτωχή ευαισθησία στο Arixaban, ενώ επηρεάζονται σημαντικά από το Rivaroxaban και το Dabigatran. Για τα δύο αυτά φάρμακα συγκεντρώσεις >200 mg/L χρειάστηκαν για να αυξήσουν το χρόνο πήξης κατά 50%. Αυτό εννοεί ότι σημαντική αλλαγή στο PT και APTT γίνεται μόνο σε υψηλά επίπεδα των φαρμάκων. Το PT και το APTT είναι συχνά φυσιολογικό σε ασθενείς με θεραπευτικές δόσεις του Rivaroxaban και του Dabigatran. Σημαντική είναι η παράταση κατά την οποία το πλάσμα είναι αραιωμένο όταν γίνεται το PT. Τυπικά τρεις φορές με το QUICK και είκοσι φορές με την μέθοδο OWREN. Μεγαλύτερη αραιώση με το OWREN χρόνο έχει ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων NOACs κατά τις δοκιμασίες του PT. Μια σημαντική ευαισθησία με επαρκή συγκέντρωση των θεραπευτικών δόσεων διαφέρει για όλα τα NOACs συμπεριλαμβανομένου του Arixaban, παρατηρήθηκε με ένα τροποποιημένο PT, του οποίου το αντιδραστήριο περιείχε θρομβοπλαστίνη αραιωμένη με CaCl₂. Η μη γραμμική σχέση δόση-απάντησης που παρατηρήθηκε για το Rivaroxaban είναι λιγότερο εμφανής στο Arixaban και στο Rivaroxaban. Άλλο θέμα είναι επίσης η τυποποίηση δεδομένου, του μεγάλου αριθμού αντιδραστηρίων θρομβοπλαστίνης. Για τα VKA αντιπηκτικά χρησιμοποιείται το INR όπου ένας διεθνής δείκτης ευαισθησίας ISI δίνεται από τον κατασκευαστή για το συγκεκριμένο αντιδραστήριο θρομβοπλαστίνης. Το ISI ωφελεί το πλάσμα με VKA αντιπηκτικά παρόλα αυτά αυξάνει δραματικά την ποικιλομορφία μεταξύ των θρομβοπλαστινών σε ό,τι έχει να κάνει με τα NOACs και γι' αυτό δεν χρησιμοποιείται σε πλάσμα με NOACs αντιπηκτικά.

Εξηγώντας τη δράση των NOACs στην TGA δοκιμασία χρειάζεται να γνωρίζουμε κάποιες πληροφορίες σε ότι έχει να κάνει με τις οδούς της πήξης. Κατά το αρχικό στάδιο της πήξης η δημιουργία της θρομβίνης εξαρτάται αρχικά από τη συγκέντρωση του TF/FVIIa συμπλέγματος και στην ενεργοποίηση του παράγοντα VII από πρωτεάσεις της πήξης συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα Xa και της θρομβίνης.

Η δημιουργία της θρομβίνης λοιπόν εξαρτάται από τη συγκέντρωση του παράγοντα Xa. Αυτό δηλώνει ότι οι αναστολείς του Xa επηρεάζουν τόσο την αρχική φάση (TGA lag time) και την φάση της εξάπλωσης (TGA peak και AUK) ενώ οι αναστολείς της θρομβίνης επηρεάζουν μόνο την αρχική φάση. Από την άλλη μεριά οι αναστολείς της θρομβίνης θα αναστείλουν την ενεργοποίηση των παραγόντων V και VII στην αρχική φάση. Γι' αυτό στην TGA όλοι οι παράμετροι επηρεάζονται τόσο από τον αναστολέα του παράγοντα Xa όσο και από τους αναστολείς της θρομβίνης.

Η TEG δοκιμασία με 10 pM TF παρουσίασε απάντηση στις παραμέτρους R-Time και γωνίας στο Rivaroxaban, Dabigatran και Apixaban.





Το max διάλυσμα δεν επηρεάστηκε από τα NOACs. Η R-Time ήταν η πιο ευαίσθητη παράμετρος που αποκάλυψε αποτελεσματικότητα στις θεραπευτικές δόσεις και στα τρία NOACs. Σε ολικό αίμα η TEM δοκιμασία με στάνταρ αντιδραστήρια (EXTEM®, INTEM®) δείχνουν ότι μόνο ο χρόνος πήξης επηρεάζεται σε κάποιο βαθμό. Σημαντικό είναι ότι οι δοκιμασίες με ολικό αίμα επηρεάζονται από τα NOACs σε ένα μικρότερο βαθμό απ'ότι οι δοκιμασίες με πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια. Για παράδειγμα, η δόση του Dabigatran που χρειάζεται για να διπλασιάσει το R-Time στην TEG με 10 pM TF ήταν 43µg/l σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια συγκρινόμενο με τα 187 µg/l σε ολικό αίμα. Μία παρόμοια παρατήρηση έγινε στην TEG δοκιμασία για το Apixaban και του Rivaroxaban στην TGA δοκιμασία.

Αν και όλες οι διεθνείς δοκιμασίες επηρεάζονται από όλα τα NOACs η αποτελεσματικότητα των τεστ στην παρακολούθηση της θεραπείας με NOACs είναι περιορισμένη. Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας των δοκιμασιών του PT, APTT, TGA-peak, TGA-AUC και TEG/TEM γωνίας μπορεί να είναι κατάλληλο μόνο για την ανεύρεση της πήξης σε υπερδοσολογία των NOACs στο πλάσμα. Το τροποποιημένο PT, το TGA-lag time και TEG-R σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια μπορεί να είναι η μόνη γενικά παράμετροι στην κλινική πρακτική όταν χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξης».⁸⁵

Πολλές δοκιμασίες της αιμόστασης επηρεάζονται από το **Dabigatran**. Όλες οι δοκιμασίες παραγόντων (που παίρνουν μέρος στη δημιουργία του θρόμβου) επηρεάζονται από το Dabigatran, όμως οι aPTT δοκιμασίες (FVIII, FIX, FXI, FXII) επηρεάζονται πιο πολύ. Οι δοκιμασίες για την πρωτεΐνη C (PC) και πρωτεΐνη S (PS) μπορεί να επηρεαστούν αλλά η χρωμογονική πρωτεΐνη C και οι δοκιμασίες της πρωτεΐνης S, που βασίζονται σε αντιγόνο δεν επηρεάζονται. Οι δοκιμασίες της αντιθρομβίνης (AT) εάν βασίζονται στον anti-IIa επηρεάζονται αλλά δεν επηρεάζονται εάν βασίζονται

⁸⁵ Brinkman Herm Jam M Global assays and the management of oral anticoagulation, Thrombosis Journal (2015) 13:9 DOI 10.1186/s12959-015-0037-1, σελ 6-8.

στον anti-Xa. Η APCR δοκιμασία επηρεάζεται όπως και οι δοκιμασίες του αντιπηκτικού του λύκου. Ο παράγοντας VWF (Von Willebrand⁸⁶) και οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων [αναλυτής PFA], Multiplate, Roche, Basel, Switzerland και light transmission aggregometry [LTA] δεν επηρεάζονται.⁸⁷

Εάν και τα NOACs δημιουργήθηκαν για να μην χρειάζονται εργαστηριακή παρακολούθηση οι δοκιμασίες για προσδιορισμό των επιπέδων των φαρμάκων αυτών είναι χρήσιμες σε περιπτώσεις μεγάλης αιμορραγίας, η οποία οφείλεται είτε στα υψηλά επίπεδά τους ή σε άλλη αιτιολογία και πριν από μερικές χειρουργικές επεμβάσεις (νευροχειρουργία, καρδιοχειρουργία). Για το Dabigatran οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται είναι το ECT ή dTT και δείχνουν αρκετά ευαίσθητες. Αν και η TT δοκιμασία είναι ευρέως διαθέσιμη είναι πολύ ευαίσθητη στο να ανιχνεύει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Παρόλα αυτά μία φυσιολογική μέτρηση αποδεικνύει ότι μία συγκεκριμένη συγκέντρωση φαρμάκου δεν είναι πια παρούσα.

Το Dabigatran παρατείνει το PTT αλλά τα αποτελέσματά του δεν εξαρτώνται από τη δόση. Όπως επίσης και το ότι το παρατεταμένο PTT δείχνει την παρουσία του Dabigatran αλλά δεν δείχνει τα ακριβή επίπεδα του φαρμάκου. Για τις θεραπευτικές δόσεις των αναστολέων του παράγοντα Xa ο PT είναι πιο ευαίσθητος από το PTT. Ωστόσο τα αποτελέσματα εξαρτώνται από το αντιδραστήριο του PT που χρησιμοποιείται στην δοκιμασία, όπως και το ότι το Arixaban επηρεάζει λιγότερο το PT σε σχέση με το Rivaroxaban.

Οι anti-FXa χρωμογενικές δοκιμασίες με τα σωστά calibrators παρέχουν ειδικές και ευαίσθητες δοκιμασίες για τη μέτρηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων από το στόμα των άμεσων αναστολέων του FXa.

Τα επίπεδα των NOACs πρέπει να ερμηνεύονται σε σχέση με την ώρα λήψης του φαρμάκου και την φαρμακοκινητική τους.⁸⁸

Αν και το PT είναι πιο ευαίσθητο στους FXa αναστολείς από το στόμα και το APTT στο Dabigatran τα συνήθη αντιπηκτικά τεστ, τα οποία είναι διαθέσιμα δεν αντικατοπτρίζουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των DOACs ιδιαίτερα σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Εξαρτώνται από τα αντιδραστήρια και διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο. Η International Society of Thrombosis and Haemostasis συστήνει ο dTT σε συνδυασμό με τα Dabigatran calibrators πρέπει να χρησιμοποιούνται για να καθορίζουν τα επίπεδα του Dabigatran (δοκιμασία Hemoclot), ενώ οι anti-Xa δοκιμασίες με Rivaroxaban calibrators χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τα επίπεδα του Rivaroxaban στο πλάσμα.

Είναι πιθανόν ότι για να καθορίσουμε τους άλλους άμεσους FXa αναστολείς, όπως το Arixaban ή το Edoxaban, μπορεί αυτό να είναι εφικτό με ειδικά για αυτά τα φάρμακα αντιδραστήρια.

⁸⁶ Πρβλ. και Μπολτέτσου Τριαντάφυλλου και Κυριαζή Κωνσταντίνας, Το Αίμα ... «κατά τας Γραφάς». Αναφορές και Νύξεις για το Αίμα μέσα στην Αγία Γραφή και γενικότερα στη Θεολογία της Εκκλησίας μας, Εισήγηση στην 9η Πανελλήνια Διημερίδα Ιστορίας της Ιατρικής, Αμφίκλεια Φθιώτιδας, 30 Νοεμβρίου έως 1 Δεκεμβρίου 2013.

⁸⁷ Favaloro Emmanuel J. & Giuseppe Lippi, Laboratory Testing in the Era of Direct or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Practical Guide to Measuring Their Activity and Avoiding Diagnostic Errors, Seminars in Thrombosis & Hemostasis (Semin Thromb Hemost) 2/2015; 41:(208-227), σελ. 211

⁸⁸ Pros and cons of new oral anticoagulants, Kenneth A. Bauer, Management of Thromboembolic Disease, American Society of Hematology, Hematology 2013, (σελ 467εξ), (((pg 464-470))))

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων παραμένει πρόκληση και θα είναι περισσότερο ποιοτική απ'ότι ποσοτική μέχρι να διευκρινισθούν οι θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων.⁸⁹

Rivaroxaban.

Όλες οι TT και οι δοκιμασίες που βασίζονται στην Εκαρίνη (όπως οι standard TT, dTT, HTI, ECT και ECA) δεν είναι ευαίσθητες στο Rivaroxaban. Η PICT δοκιμασία είναι ευαίσθητη αν και χρειάζεται κάποιο βαθμό βελτίωσης. Γενικά οι περισσότερες δημοσιεύσεις συνιστούν τη χρήση μιας anti-Χα δοκιμασίας χρησιμοποιώντας έναν αντιδραστήριο ειδικό για το Rivaroxaban. Όλες οι δοκιμασίες παραγόντων (που παίρνουν μέρος στη δημιουργία του θρόμβου) επηρεάζονται από το Rivaroxaban. Τέτοιες είναι οι PC οι PS. Όπως στο Dabigatran οι χρωμογονικές PC και οι PS, που βασίζονται σε αντιγόνο δεν επηρεάζονται από το φάρμακο. Σε αντίθεση όμως με το Dabigatran οι δοκιμασίες αντιθρομβίνης (AT) επηρεάζονται εάν είναι βασισμένες στο anti-Χα, αλλά όχι άμα είναι βασισμένες στο anti-IIa. Η APCR δοκιμασίες επηρεάζονται, όπως είναι οι LA δοκιμασίες. Η dRVVT δοκιμασία είναι ευαίσθητη στο Rivaroxaban και είναι χρήσιμη για την ανεύρεση του φαρμάκου στο πλάσμα. Ο παράγοντας VWF (Von Willebrand) και οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων [αναλυτής PFA], Multiplate, Roche, Basel, Switzerland και light transmission aggregometry [LTA] δεν επηρεάζονται.⁹⁰

Apixaban.

Πολλές δοκιμασίες της πήξης επηρεάζονται από το Apixaban, αν και λιγότερες από το Rivaroxaban. Οι δοκιμασίες που βασίζονται στους παράγοντες της πήξης για τη δημιουργία του θρόμβου επηρεάζονται ελαφρά τόσο όσο τα επίπεδα να κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρομοίως οι PC και PS μπορεί να επηρεασθούν το ίδιο. Αλλά όπως και με τα άλλα NOACs η χρωμογονική PC και η PS, που βασίζεται σε αντιγόνο δεν επηρεάζονται. Όπως το Rivaroxaban οι δοκιμασίες της θρομβίνης που επηρεάζονται από το Apixaban, είναι αυτές που βασίζονται στο anti-Χα. Η APCR και LA δοκιμασίες μπορεί να επηρεάζονται από το Apixaban. Ο παράγοντας VWF (Von Willebrand) και οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων [αναλυτής PFA], Multiplate, Roche, Basel, Switzerland και light transmission aggregometry [LTA] δεν επηρεάζονται.⁹¹

Dabigatran.

Το Dabigatran βεβαίως και παρατείνει το PT όμως αυτό το αποτέλεσμα έχει φτωχή ευαισθησία, ποικίλει ανάλογα με τα αντιδραστήρια και η σχέση του με το APTT είναι γραμμική, έτσι ώστε καμία από τις παραπάνω εξετάσεις να προτείνεται. Το ίδιο συμβαίνει και με τους 3 παράγοντες Χα αναστολείς, οι οποίοι το ίδιο παρατείνουν το PT και το APTT αλλά έχουν χαμηλότερη ευαισθησία. Με προσεκτική επιλογή των αντιδραστηρίων και των αναλυτών, ένα τροποποιημένο PT χρησιμοποιείται

⁸⁹ Fontana Pierre, Samuel Z. Goldhaber and Henri Bounameaux, Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism, European Heart Journal (2014) 35, 1836-1843

⁹⁰ Favaloro Emmanuel J. & Giuseppe Lippi, Laboratory Testing in the Era of Direct or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Practical Guide to Measuring Their Activity and Avoiding Diagnostic Errors, Seminars in Thrombosis & Hemostasis (Semin Thromb Hemost) 2/2015; 41:(208-227), σελ. 211

⁹¹ Favaloro Emmanuel J. & Giuseppe Lippi, Laboratory Testing in the Era of Direct or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Practical Guide to Measuring Their Activity and Avoiding Diagnostic Errors, Seminars in Thrombosis & Hemostasis (Semin Thromb Hemost) 2/2015; 41, σ. 212

για τα αποτελέσματα του Rivaroxaban. Η πρότυπη δοκιμασία του TT είναι υπερευαίσθητη για την εκτίμηση του Dabigatran, όμως εάν το πλάσμα είναι διαλυμένο η TT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση αυτού του φαρμάκου. Πιο ειδικές μέθοδοι είναι η ECT χρόνος για το Dabigatran (που έχει ένα συντελεστή συσχέτισης 0,92 με τη συγκέντρωση στο πλάσμα του φαρμάκου συγκρινόμενο με το 0,86 της TT και το 0,85 για το PT) και οι μέθοδοι που βασίζονται στη δράση του anti-Xa παράγοντα για τους παράγοντα Xa αναστολείς.

Αν και υπάρχουν Βρετανικές, Ευρωπαϊκές και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής συστάσεις δεν υπάρχει μία ειδική διεθνής άποψη για τα πιο αποτελεσματικά τεστ για καθένα από τα φάρμακα ξεχωριστά, όπως και δεν υπάρχει μία συστηματική περίληψη των μέχρι τώρα ερευνητικών εργασιών. Η μελέτη αυτή των Journal by Cuker et. al. εξετάζει 17 μελέτες για το Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban και επιβεβαιώνει την γενική άποψη ότι το PT και το APTT είναι ακατάλληλα, αλλά το διαλυμένο TT, οι ECT δοκιμασίες (πήξης και χρωμογενικές) και οι anti-Xa ενεργότητα προτιμούνται. Παρόλα αυτά ο Cuker et. al. βρήκε μερικές ανακρίβειες μεταξύ των μελετών και των υπαρχόντων οδηγιών. Επειδή το πεδίο της έρευνας αναπτύσσεται ραγδαία, τα νεώτερα στοιχεία της Αμερικανικής Εταιρίας της Αιματολογίας προτείνουν ότι στην περίπτωση ενός φυσιολογικού APTT το Dabigatran είναι απίθανο να συνδράμει σε αιμορραγία και εάν το PT είναι φυσιολογικό το Rivaroxaban είναι απίθανο να συνδράμει και αυτό σε αιμορραγία.

Απ' την άλλη στην παρουσία ενός παρατεταμένου APTT το Dabigatran μπορεί να συνδράμει σε αιμορραγία, ενώ όταν το PT παρατείνεται μπορεί να οφείλεται στο Rivaroxaban. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν αναφέρουν το Apixaban σε αυτήν την θεωρία αλλά προτείνουν ότι το Apixaban μπορεί να μην αυξήσει το PT και συνιστούν τη χρήση του διαλυμένου TT, του ECT ή των anti-Xa δοκιμασιών για την μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Dabigatran και των άλλων anti-Xa αναστολέων αντίστοιχα. Με τις συνεχείς πιέσεις των εργαστηρίων λόγω έλλειψης χρημάτων που απαιτούνται το PT και το APTT είναι μέθοδοι εκλογής παρά την φτώχη τους ευαισθησία και ειδικότητα και την έλλειψη αντιδραστηρίων και αναλυτών για αυτά. Όμως για το ότι είναι παγκοσμίως προσβάσιμα συνιστώνται ιδιαίτερα σε έκτακτες ανάγκες. Αυτό είναι υπέρ τους ενάντια στις αυξημένες απαιτήσεις των πιο περίπλοκων ECT, διαλυμένο TT (την πιο διαδεδομένη μέθοδο του Hemoclot) και των anti-Xa μεθόδων, τα οποία χρησιμοποιούνται περισσότερο σε ερευνητικά πεδία (είναι πιο χρονοβόρα και λιγότερο προσβάσιμα). Τα «γρήγορα και ταχεία» (πχ APTT και PT για το Dabigatran και Rivaroxaban αντίστοιχα) είναι πιο ποιοτικά και δείχνουν την αντιπηκτική δράση από την ποσοτική αντιπηκτική ενεργητικότητα. Σίγουρα αυτά τα τεστ δεν είναι για προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς.⁹²

⁹² Blann Andrew D. Gregory Y. H. Lip, Laboratory Monitoring of the non-Vitamin K oral anticoagulants, σ. 1140 εξ.

3.3 ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

TABLE 2: Advantages and drawbacks of coagulation tests that could be used to estimate plasma concentrations of NOACs or to estimate the relative intensity of anticoagulation.

	Molecule(s)	Utility	Laboratory experience	Availability	Sensitivity [†] / specificity	Dependence of the reagent	Cut-off for a risk of bleeding (unit(s) of expression)
aPTT	Dabigatran	Limited: poorly reflects the intensity of anticoagulation	Not required	24/7—all laboratories	±100 ng/mL/no	Yes	Yes: depends on the indication and the reagent (ratio and seconds)
TT	Dabigatran	Limited: only to exclude the presence of dabigatran. Useful in the perioperative setting	Not required	24/7—all laboratories	Too sensitive [‡] /no	Yes	Not established
dTT	Dabigatran	Proven: accurately estimates the plasma concentrations—results expressed in ng/mL	Required: requirement of calibrators and controls	Requirement of trained personnel—only in specialized laboratories	±10 ng/mL/no	No	Yes: depends on the indication (ng/mL)
ECT	Dabigatran	Limited: standardisation and validation required	Required: interlot variability probably requiring calibrators and controls	Requirement of trained personnel—only in specialized laboratories	±15 ng/mL/no	Probably not but an interlot variability has been reported	Yes: depends on the indication (ratio and seconds)
ECA	Dabigatran	Proven: accurately estimates the plasma concentrations—results expressed in ng/mL	Required: requirement of calibrators and controls	Requirement of trained personnel—only in specialized laboratories	±10 ng/mL/no	No	Yes: depends on the indication (ng/mL)
PT	Rivaroxaban	Limited: poorly reflects the intensity of anticoagulation	Not required	24/7—all laboratories	from ±100 to >500 ng/mL (depending on the reagent)/no	Yes	Not established

TABLE 2: Continued.

	Molecule(s)	Utility	Laboratory experience	Availability	Sensitivity [†] / specificity	Dependence of the reagent	Cut-off for a risk of bleeding (unit(s) of expression)
Chromogenic anti-Xa assays	Rivaroxaban/ Apixaban	Proven: accurately estimates the plasma concentrations—results expressed in ng/mL	Required: requirement of calibrators and controls	Requirement of trained personnel—only in specialized laboratories	±10 ng/mL/yes-no (depending on the anti-Xa assay)	No	Not established
		Partially proven: confirmation should be done in plasma samples from patients treated with dabigatran and apixaban			±100 to 200 ng/mL (depending on the reagent and the molecule)/no	Yes, but less importantly than for PT or aPTT	Not established
DRVV-T	Dabigatran/ Rivaroxaban/ Apixaban		Not required	Only in specialized laboratories			

aPTT: activated partial thromboplastin time; DRVV-T: dilute Russell's viper venom time; dTT: dilute thrombin time; ECA: ecarin chromogenic assay; ECT: ecarin clotting time; PT: prothrombin time; TT: thrombin time.

[†] Sensitivity is defined as the concentration required to double or to halve the clotting time (for chromometric assays) or the OD/min (for chromogenic assays), respectively.

[‡] Plasma concentrations of dabigatran >30 ng/mL frequently exceed the maximal time measured on most coagulometers.

1. DABIGATRAN

APTT (Μερικός χρόνος προθρομβίνης): Οι πρόσφατες συστάσεις της ISTH⁹³ αναφέρουν ότι (για το APTT όταν χρησιμοποιούνται τα κοινά αντιδραστήρια) μπορεί να καθορίσει την αντιπηκτική ένταση του Dabigatran. Παρόλα αυτά η ISTH τονίζει το APTT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να καθορίσει την ποσότητα του φαρμάκου στο πλάσμα και ότι περισσότερες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν, έτσι ώστε να καθορισθεί επακριβώς η ευαισθησία των αντιδραστηρίων του APTT ως προς το Dabigatran. Έτσι, με το APTT μπορούν να δοθούν οδηγίες ως προς την αποφυγή του κινδύνου αιμορραγίας.⁹⁴

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη, που αξιολογεί τέσσερις μεθόδους, μία εκ των οποίων γίνεται σε τρία διαφορετικά εργαστήρια και συγκρίνει τα αποτελέσματα των επιπέδων του Dabigatran μετρημένα από την Boehringer Ingelheim χρησιμοποιώντας φασματομετρία μαζών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την μελέτη είναι τα εξής:

Αν και η εργαστηριακή ρουτίνα του φαρμάκου δεν χρειάζεται, οι μετρήσεις της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα είναι απαραίτητες σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις. Οι εξετάσεις ρουτίνας όπως το PT το APTT και το TT δεν καθορίζουν σαφώς τα επίπεδα αντιπηκτικής αγωγής του Dabigatran.

Εναλλακτικές μέθοδοι, όταν καλιμπράρονται με ένα πρότυπο του Dabigatran, όπως για το τροποποιημένο, αραιωμένο TT, ECT και την ECT χρωμογενική δοκιμασία, μπορεί να είναι κατάλληλες, αν και μία σύγκριση μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν Dabigatran δεν υπάρχει.

Οι παραπάνω δοκιμασίες όπως επίσης και ο επαγωγικός προθρομβινάσης αντιπηκτικός χρόνος προτείνονται ως μέθοδοι για την μέτρηση της ποσότητας του Dabigatran στο πλάσμα. Δεν είναι γνωστό βέβαια αν αυτές οι μέθοδοι δίνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Στην μελέτη αυτή εξετάζονται τέσσερις διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης των επιπέδων του Dabigatran συγκρινόμενες με τις πρότυπες μεθόδους σε ασθενείς που παίρνουν το Dabigatran για θρομβοπροφύλαξη. Από τα πέντε εργαστήρια τα τρία χρησιμοποίησαν την ECA μέθοδο, ένα χρησιμοποίησε την εμπορική dtt μέθοδο και ένα την LC-MS/MS (υγρή χρωματογραφία/φασματομετρία μαζών).

Τα εργαστήρια A,B,C χρησιμοποίησαν για την ECA το «ECA». (ECA-T Kit; Diagnostika Stago Asnieres France) και το εργαστήριο D χρησιμοποίησε την εμπορική DTT (Hemoclot; Hyphen-BioMed, Neuville-Sur-Oise, France). Όλες οι ECA και DTT χρησιμοποίησαν την ίδια πηγή βαθμονόμησης και κοντρόλ υλικού (Dabigatran Calibrator Plasma and Dabigatran Control Plasma; Hyphen-BioMed) αλλά όχι απαραίτητα της ίδιας παρτίδας (του ίδιου LOT). Το εργαστήριο E χρησιμοποίησε την LC/MS-MS. Το εργαστήριο A επίσης χρησιμοποίησε μία κλασική μή βαθμονομημένη ECT και γι' αυτό το λόγο τα αποτελέσματα αναφέρονται ως χρόνοι πήξης και δεν καθορίζουν την συγκέντρωση του Dabigatran. Όλα τα αποτελέσματα αναφέρονται σε νανογραμμάρια/mL του φαρμάκου εκτός από την ECT, η οποία αναφέρεται σε δευτερόλεπτα.

⁹³ Subcommittee of Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

⁹⁴ Douxfils Jonathan et al, Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 345138 (13 pages), σ.3 (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/345138>)

Testing Matrix Used for Determining Dabigatran Levels

Laboratory Site	Method	Reagent	Calibrator	Instrument
A	Chromogenic ecarin assay	ECA-T Kit (Dagnostica Stago, Asnieres, France)	Dabigatran Calibrator Plasma (Hyphen-BioMed, Neuville-Sur-Oise, France)	STA Compact (Dagnostica Stago)
A	Ecarin clotting time	Ecarin Reagent (Dagnostica Stago)	None	Start 4 Hemostasis Analyzer (Dagnostica Stago)
B	Chromogenic ecarin assay	ECA-T Kit (Dagnostica Stago)	Dabigatran Calibrator Plasma (Hyphen-BioMed)	BCS XP System (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany)
C	Chromogenic ecarin assay	ECA-T Kit (Dagnostica Stago)	Dabigatran Calibrator Plasma (Hyphen-BioMed)	STA-R Evolution (Dagnostica Stago)
D	Dilute thrombin time	HEMOCLOT (Hyphen-BioMed)	Dabigatran Calibrator Plasma (Hyphen-BioMed)	STA Compact (Dagnostica Stago)
E	Liquid chromatography, mass spectrometry	In-house developed		

Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε διάφορες μεθόδους για να καθορίσει τη συγκέντρωση του Dabigatran σε ασθενείς που λάμβαναν 150 mg δύο φορές την ημέρα. Όλοι οι μέθοδοι έδειξαν μία γραμμική σχέση με τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου καθορισμένες από την BIMS, η οποία σε αυτή τη μελέτη θεωρείται δηλωμένη μέτρηση. Ενώ μερικοί υποστηρίζουν τη DTT για τη μέτρηση του Dabigatran, αυτά τα πιο πάνω καινούργια δεδομένα προτείνουν, ότι η χρωμογενική ECA μέθοδος είναι επίσης αποδεκτή, όταν και οι δύο μέθοδοι καλιμπράρονται χρησιμοποιώντας ένα Dabigatran πρότυπο.

Σημαντικές διαφορές προέκυψαν στις συγκεντρώσεις του Dabigatran μεταξύ ορισμένων εργαστηρίων της μελέτης παρόλο που χρησιμοποίησαν τις ίδιες μεθόδους και τις ίδιες πηγές βαθμονόμησης. Είναι ασαφές γιατί συνέβη μεταξύ των εργαστηρίων, που χρησιμοποίησαν την ECA μέθοδο παρόλο που χρησιμοποιήθηκε το ίδιο calibrator. Οι μόνες δύο διαφορές, μεταξύ των δοκιμασιών της ECA στα δύο μέρη, όπου έγιναν, ήταν 1) η χρήση ενός 0-ng/mL calibrator⁹⁵, που δεν συμπεριλαμβανόταν στην εμπορική συσκευασία του calibrator του Dabigatran και 2) τα μηχανήματα⁹⁶.

Συμπερασματικά, βρέθηκε μία καλή συσχέτιση μεταξύ των υπαρχόντων εργαστηριακών μεθόδων ECT, ECA, DTT και επιβεβαιώνονται οι μετρήσεις του B-MS/MS για το Dabigatran αλλά σημαντικές διαφορές στις μετρημένες συγκεντρώσεις του Dabigatran υπάρχουν μεταξύ των εργαστηρίων και των μεθόδων. Είναι ασαφές εάν αυτές οι διαφορές έχουν οποιαδήποτε κλινική σημασία ή αντίκτυπο απ'τη στιγμή που το φάρμακο αυτό δεν παρακολουθείται συστηματικά. Γι'αυτές τις κλινικές καταστάσεις οι οποίες απαιτούν εικονική έλλειψη του φαρμάκου πρέπει να χρησιμοποιούνται πιο ευαίσθητες μέθοδοι (πχ. TT τεστ).⁹⁷

⁹⁵ Παρόλο που το 0-ng/mL calibrator μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου <30ng/mL, αυτό δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα >30ng/mL.

⁹⁶ Αυτά τα δεδομένα δείχνουν, ότι οι ανεπαίσθητες διαφορές κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας του διαβάσματος της βαθμονόμησης της ακρίβεια και της εξαγωγής αποτελέσματος μεταξύ των μηχανημάτων, πολύ πιθανόν μεταξύ και του ίδιου κατασκευαστή, παίζουν ρόλο στις διαφορές μεταξύ των ECA μετρήσεων.

⁹⁷ Performance of Various Laboratory Assays in the Measurement of Dabigatran in Patients Receiving Therapeutic Doses. A Prospective Study Based on Peak and Trough Plasma Levels, Robert Gosselin, Emily Hawes, Stephan Moll and Dorothy Adcock, Am J Clin Pathol, 2014; 141, American Society for Clinical Pathology, pg 262- 267.

2. RIVAROXABAN

PT (Χρόνος προθρομβίνης): Σε πρόσφατες αναφορές της ISTH δηλώνεται ότι -για το PT- με ένα ευαίσθητο αντιδραστήριο μπορεί να καθορισθεί η σχετική ένταση της αντιπηκτικής αγωγής σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης (όπου χρειάζεται). Αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να καθορίσει την ποσότητα του φαρμάκου στο πλάσμα. Οι αρχικές φαρμακοκινητικές μελέτες, οι οποίες είχαν χρηματοδοτηθεί από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία, έδειξαν ότι το PT μπορεί να αποδειχθεί μία χρήσιμη δοκιμασία στο να καθορίζει την φαρμακοδυναμική του Rivaroxaban λόγω μιας γραμμικής συσχέτιση μεταξύ του PT και των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα. Όμως οι ερευνητές αυτών των PK μελετών ξεκαθάρισαν ότι η μέτρηση του Rivaroxaban δεν πρέπει να μεταφράζεται σε INR. Στη φάση 2 των μελετών καθορίστηκε ότι για τα PK και PD του Rivaroxaban μόνο δύο θρομβοπλαστικές χρησιμοποιήθηκαν και αυτές είναι οι STA-Neoplastin και Innovin. Τα αποτελέσματα έδειξαν σχετική ποικιλομορφία μεταξύ των αντιδραστηρίων σε ό,τι έχει να κάνει με την ευαισθησία. Για το λόγο αυτό τα εργαστήρια θα πρέπει να γνωρίζουν την ευαισθησία των αντιδραστηρίων τους απέναντι στο Rivaroxaban. Σημαντικό είναι επίσης, πέρα από το αντιδραστήριο, και το μηχάνημα, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία του φαρμάκου. Όμως, εξαρτώμενο από το αντιδραστήριο, το PT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να αποδεικνύει τις συγκεντρώσεις του Rivaroxaban στο πλάσμα και δείχνει πολύ λίγο την ένταση της αντιπηκτικής αγωγής του Rivaroxaban. Η φτωχή ευαισθησία (ειδικά για αντιδραστήρια όπως το Innovin), η σημαντική ποικιλομορφία (λιγότερο με την RecombiPlasTin2G) και τη φτωχή γραμμική συσχέτιση με την LC-MS/MS αποκλείουν την χρήση του PT για να υπολογίσει την συγκέντρωση του Rivaroxaban. Επιπρόσθετα, φάρμακα ή αιματολογικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τουλάχιστον έναν από τους παράγοντες που καθορίζονται από το PT, μπορούν να δυσκολέψουν τα συμπεράσματα. Παρόλα αυτά, όπως το APTT για το Dabigatran, το PT είναι η μόνη ευρέως διαθέσιμη δοκιμασία, η οποία αποδεικνύει τον βαθμό της αντιπηκτικής αγωγής του Rivaroxaban. Είναι διαθέσιμο 24/7 και δεν χρειάζεται ειδική εργαστηριακή εμπειρία. Σημαντικό είναι ότι τα αποτελέσματα πρέπει να δίνονται σε ποσοστά ή ως δευτερόλεπτα και να μην εκφράζονται σαν INR. Επίσης η γνώση της ευαισθησίας του αντιδραστηρίου είναι υποχρεωτική.⁹⁸

⁹⁸ Douxfils Jonathan et al, Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 345138, σ.6-7

3. APIXABAN

Η ISTH αποφάσισε να χρησιμοποιήσει μία συνεργαζόμενη μελέτη για την ανάλυση των αντιπηκτικών ιδιοτήτων του Αrixaban σε ορισμένα αντιπηκτικά τεστ.

Η μέθοδος περιέχει την μέτρηση του PT χρησιμοποιώντας RecombiPlasTin2G και Technoclot αντιδραστήρια, τον προθρομβινάση επαγωγικό χρόνο πήξης (PiCT) και πέντε χρωμογονικές anti-Xa δοκιμασίες. Όλες ανέφεραν ότι καθορίζουν την συγκέντρωση του Αrixaban αν προστεθούν σε μια δεξαμενή ανθρώπινου πλάσματος *in vitro*. Παρόλα αυτά οι αρχικές μελέτες τού PK/PD της κατασκευάστριας εταιρείας σε ασθενείς που λάμβαναν το Αrixaban καθόρισαν το αποτέλεσμά του στην πήξη με το PT/INR, το APTT και τις χρωμογονικές anti-Xa δοκιμασίες. Το INR παρατάθηκε κατά μέσο όρο 20-40% με την RecombiPlasTin2G, ως αντιδραστήριο. Το APTT αυξήθηκε ελάχιστα και δεν διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών δόσεων του Αrixaban. Όπως αναφέρθηκε για το Rivaroxaban όμως το INR δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του Αrixaban, ενώ το PT πρέπει να εκφράζεται σε δευτερόλεπτα ή ως ποσοστό και αυτό δεν είναι κατάλληλο να καθορίσει μία ακριβής μέτρηση του Αrixaban. Ο χρόνος προθρομβίνης δεν είναι αρκετά ευαίσθητος να καθορίσει την ποσοτική μέτρηση του Αrixaban στο πλάσμα, βάσει των αρχικών PK/PD μελετών, με τις δόσεις οι οποίες δόθηκαν σε συγκεκριμένες καταστάσεις. Γι'αυτό τα πιο ευαίσθητα αντιδραστήρια μπορούν να πληροφορήσουν τον κλινικό γιατρό μόνο για το εάν ο ασθενής παίρνει το φάρμακο. Συνεπώς, δεν συστήνεται το PT για τον καθορισμό της συγκέντρωσης του Αrixaban στο πλάσμα.⁹⁹



From: Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants

J Am Coll Cardiol. 2014;64(11):1128-1139. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065

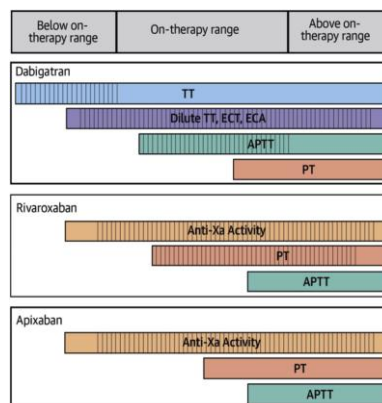


Figure Legend:

Sensitivity and Linearity of Coagulation Assays to Below, Within, and Above Typical On-Therapy Concentrations of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban

Horizontal bars and vertical hatching correspond to the approximate range of detectability (i.e., sensitivity) and linearity, respectively, of each assay to below, within, and above typical on-therapy concentrations of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Ranges are approximations and may vary on the basis of choice of reagent. Typical on-therapy drug levels are shown in Table 1. APTT = activated partial thromboplastin time; ECA = ecarin chromogenic assay; ECT = ecarin clotting time; PT = prothrombin time; TT = thrombin time.

Date of download: 1/5/2016

Copyright © The American College of Cardiology. All rights reserved.

⁹⁹ Douxfils Jonathan et al, Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 345138, σ.7-8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΑΝΤΙΔΟΤΑ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (ΝΟΑC'S) ΚΑΙ Η ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥΣ

Μία ανεπιθύμητη παρενέργεια της χορήγησης αντιπηκτικών είναι η υψηλή πιθανότητα αιμορραγίας.

Αντίδοτα των από το στόμα άμεσων αναστολέων της θρομβίνης και των αναστολέων του παράγοντα Χα βρίσκονται υπό μελέτη.

Αυτά τα αντίδοτα απενεργοποιούν τη δράση του φαρμάκου ή το ίδιο το φάρμακο. Είναι σημαντικό να τονίσουμε πως δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς που αιμορραγούν αντίδοτο των ΝΟΑC. Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας μπορεί να επιτευχθεί στους ασθενείς με βαριά αιμορραγία με υποστηρικτικές θεραπείες και με γενικές στρατηγικές διαχείρισης. Η χρήση ενός ειδικού ΝΟΑC αντιδότη πιθανόν να επιβραδύνονται σε περιστατικά με επικίνδυνες για τη ζωή αιμορραγίες ή στην ανάγκη για έκτακτη χειρουργική επέμβαση.

Τα αντίδοτα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής πριν από τις επιλεγμένες διαδικασίες.

Ειδικά Αντίδοτα/Στρατηγικές Διαχείρισης¹⁰⁰

Τρία αντίδοτα είναι υπό μελέτη για την αναστροφή των ΝΟΑC.

- Ciraparantag (PER977): Άμεσοι Αναστολείς της Θρομβίνης, Αναστολείς του Παράγοντα Χα και Ηπαρίνες
- Andexanet alfa (AnΧα, PRT064445): Αναστολείς του Παράγοντα Χα
- Idarucizumab (aDabi-Fab, BI 655075): Dabigatran

A] Ciraparantag (PER 977)

Είναι ένα μικρό συνθετικό και κατιονικό μόριο, το οποίο ενώνεται με τους άμεσους αναστολείς Χα, με τους άμεσους αναστολείς της Θρομβίνης και την μη κλασματοποιημένη και χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες, μέσω non-Covalent δεσμών υδρογόνου και αλληλεπιδράσεων φορτίων.

Πολύ λίγα δεδομένα είναι δημοσιευμένα για τον ακριβή μηχανισμό του μορίου αυτού. Σε ερευνητικές δοκιμασίες αιμορραγίας ποντικού το PER977 έδειξε αναστροφή των αντιπηκτικών και μείωση της αιμορραγίας με τη μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας. Το Edoxaban χρειάστηκε την μικρότερη δόση για πλήρη αναστροφή. Σε ex vivo αίμα ανθρώπου οι μελέτες έδειξαν ότι το PER977 αναστρέφει το Rivaroxaban και το Apixaban σε έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο, το οποίο ποσοτικοποιήθηκε με μέτρηση της anti-Χα ενεργότητας. Δεν παρατηρήθηκαν σε αυτές τις μελέτες προ-πηκτικά αποτελέσματα.

Πιθανό αντιπηκτικό αποτέλεσμα του PER977 είναι υπό έρευνα. Το PER977 δεν ανέστρεψε τον αναστολέα του παράγοντα Χα στο ανθρώπινο πλάσμα αλλά έδειξε μία πιθανή ενεργοποίηση των ανθρώπινων αιμοπεταλίων. Αυτό βέβαια έγινε χωρίς να υπάρξει αιμοπεταλιακή συγκόλληση.

¹⁰⁰ Hu Tiffany Y, Vaidya R Vaibhav, Samuel J Asirvatham, Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab, Vascular Health and Risk Management, 2016:12 35-44, 17 February 2016, publisher DOVE, σς 39-41. Επίσης στα ίδια δεδομένα συμφωνεί και η μελέτη των Rahmat Nur A & Gregory Y H Lip, Monitoring the Effects and Antidotes of the Non-vitamin K Oral Anticoagulants, Arrhythmia & Electrophysiology Review 2015; 4 (1): 90-5

B] Andexanet alfa (AnXa, PRT064445)

Είναι μία ανασυνδιασμένη και μία μη ενεργοποιημένη μορφή του παράγοντα Xa engineered σαν ένα γενικό αντίδοτο για όλους τους αναστολείς του παράγοντα Xa. Ενώνεται επίσης και με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) και το Fondaparinux-ενεργοποιημένη αντιθρομβίνη III, η οποία δρα σαν έμμεσος αναστολέας του Xa. Το Andexanet alfa δρα σαν ένας παράγοντας ανταγωνισμού με μεγάλη προτίμηση προς τον αναστολέα του παράγοντα Xa αυξάνοντας τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα και μειώνοντας την αδέσμευτη συγκέντρωση. Αν και το Andexant μιμείται τον παράγοντα Xa δεν έχει την προπηκτική καταλυτική δράση λόγω μιας μετάλλαξης από αλανίνη σε σερίνη στην καταλυτική τριάδα της πρωτεΐνης. Δεν αλληλεπιδρά με άλλες πηκτικές πρωτεΐνες του πλάσματος παρά μόνο με τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI). Υποσχόμενες ex vivo μελέτες σε ζώα επέτρεψαν την αρχή των κλινικών δοκιμασιών και σε ανθρώπους. Σε ex vivo αντιπηκτικές δοκιμασίες το Andexanet alfa ανέστειλε εντελώς το Rivaroxaban, όπως ποσοτικοποιήθηκε από την ενεργότητα του anti-FXa και του PT. Σε ποντίκια το Andexanet έφερε σε φυσιολογικά όρια το INR μετά από έκχυση με Rivaroxaban, Apixaban και το Betrixaban. Η σημασία του φυσιολογικού INR επιβεβαιώθηκε με την απόκατασταση της αιμόστασης από το Andexanet alfa σε ποντίκια με αντιπηκτική αγωγή από Rivaroxaban. Σε ποντίκια με αντιπηκτική αγωγή από κάποιο άλλο έμμεσο αναστολέα του παράγοντα Xa, Enoxaparin (LMWH) και Fondaparinux το Andexanet alfa σταμάτησε εντελώς την αιμορραγία μετά από τομή της ουράς τους.

Γ] Idarucizumab (aDabi-Fab, BI 655075)

Είναι ένα εξανθρωπισμένο μονόκλωνο τμήμα αντισώματος ποντικού, το οποίο ενώνεται με το Dabigatran και αναστρέφει την αντιπηκτική του ικανότητα. Το Idarucizumab έχει πολύ μεγάλη προτίμηση με το Dabigatran, γύρω στις 350 φορές μεγαλύτερη απ'ότι το Dabigatran με την θρομβίνη, και μπορεί να αναστρέψει την αντιπηκτική ικανότητα του Dabigatran με στοιχειομετρική αναλογία 1:1.

Ο μηχανισμός της δράσης τους είναι ανάλογος με αυτόν του τμήματος αντιδότη του αντισώματος της διοξίνης. Η τιμή ημίσειας ζωής τους είναι έως 45 λεπτά, αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών. Παρόλο που το Idarucizumab έχει δομικές ομοιότητες με την θρομβίνη και μιμείται την ένωσή της με το Dabigatran δεν έχει καμία προθρομβωτική δράση.

Η δράση του Dabigatran και η αναστροφή της αντιπηκτικής του ικανότητας από το Idarucizumab καθορίστηκε μετρώντας τον χρόνο διαλυμένης θρομβίνης (dTT) και το ECT. Οι αυξήσεις του Dabigatran, που μετρήθηκαν με την dTT και την ECT, αναστράφηκαν από το Idarucizumab και η αναστροφή αυτή κράτησε 72 ώρες για δόσεις μεγαλύτερες των 2 γραμμαρίων. Το Idarucizumab είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της συγκέντρωσης του μη συνδεδεμένου Dabigatran στο πλάσμα, στα χαμηλότερα όρια ανίχνευσης.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Στο πλαίσιο της εργασίας μας, σχετικά με την εργαστηριακή παρακολούθηση των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων διαπιστώσαμε ότι κυκλοφορούν σήμερα τέσσερα Νέα Αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban).

Από τις έρευνες που έχουν γίνει συμπεραίνεται ότι στο εργαστηριακό πεδίο δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής, το οποίο είναι και ένα από τα κυριότερα πλεονεκτήματα των νέων αυτών αντιπηκτικών απέναντι στις παραδοσιακές ηπαρίνες και τα VKAs.

Δεν πρέπει όμως να αποκλειστεί ο έλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής κάποια στιγμή και αυτό γιατί υπάρχουν αρκετές επείγουσες καταστάσεις κατά τις οποίες ο έλεγχος και η μέτρηση των NOACs απαιτείται (αιμορραγία, υπερδοσολογία αντιπηκτικού κ.ά.).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- **Bauer Kenneth A.**, *Pros and cons of new oral anticoagulants*, *Management of Thromboembolic Disease*, American Society of Hematology, Hematology 2013, σελ. 464 – 470.
- **Bethel M, Adcock DM, Ramanathan R.**, *A comparison of calibration curves using unfractionated heparin, enoxaparin, Dalteparin and fondaparinux in a chromogenic anti-FXa assay* [abstract]. *J Thromb Haemost.* 2005;3 (Supp 1):0711.
- **Blann Andrew D. - Gregory Y.H. Lip**, *Laboratory Monitoring of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants*, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 64, No 11, 2014, September 16, 2014: σελ. 1140-1142
- **Brinkman Herm Jam M**, *Global assays and the management of oral anticoagulation*, *Thrombosis Journal* (2015) 13:9 DOI 10.1186/s12959-015-0037-1, σελ 6-8.
- **Ciurus Tomasz et al**, *New oral anticoagulants – a practical guide*, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2015: 12 (2): σελ. 111-118
- **Douxflis Jonathan, Mani Helen, Minet Valentine, Devalet Berangere, Chatelain Bernard, Dogne Jean-Michel, Mullier Francois**, *Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations*, *BioMed Research International*, Hindawi Publishing Corporation, Volume 2015, Article ID 345138 (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/345138>)
- **Eby C.**, *Novel anticoagulants and laboratory testing*, *International Journal of Laboratory Hematology*, 2013: 35, σελ. 262- 268.
- **Favaloro Emmanuel J. & Giuseppe Lippi**, *Laboratory Testing in the Era of Direct or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Practical Guide to Measuring Their Activity and Avoiding Diagnostic Errors*, *Seminars in Thrombosis & Hemostasis (Semin Thromb Hemost)* 2/2015; 41: σελ. 208-227
- **Fontana Pierre, Samuel Z. Goldhaber and Henri Bounameaux**, *Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism*, *European Heart Journal* (2014) 35, 1836-1843

- **Funk Dorothy M. (Adcock)**, *Coagulation assays and anticoagulant monitoring*, American Society of Hematology, 2012, σελ 460-465.
- **Gehrie Eric - Christopher Tormey**, *Novel Oral Anticoagulants. Efficacy, Laboratory Measurement, and Approaches to Emergent Reversal*, Arch Pathol Lab Med - Vol 139, May 2015; 139: σελ. 687-692
- **Gosselin R. C – D. M. Adcock**, *Assesing nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the laboratory*, International Journal of Laboratory Hematology, John Wiley & Sons Ltd., 2015, 37, σελ 46-51
- **Gosselin Robert, Emily Hawes, Stephan Moll and Dorothy Adcock**, *Performance of Various Laboratory Assays in the Measurement of Dabigatran in Patients Receiving Therapeutic Doses. A Prospective Study Based on Peak and Trough Plasma Levels*, Am J Clin Pathol, 2014; 141, American Society for Clinical Pathology, σελ. 262- 267
- **Hu Tiffany Y, Vaidya R Vaibhav, Samuel J Asirvatham**, *Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab*, Vascular Health and Risk Management, 2016:12 35-44, 17 February 2016, publisher Dove, σελ. 39-41.
- **Joao D Dias, Katherine Noem Derek el al**, *Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants*, ArchPatholLabmed- Vol 139 Μάιος 2015
- **Kuhn Joachim, Gripp Tatjana et. al.**, *UPLC-MRM Mass Spectrometry Method for Measurement of the Coagulation Inhibitors Dabigatran and Rivaroxaban in Human Plasma and Its Comparison with Functional Assays*, PLoS ONE 10 (12), (DOI:10.1371/journal.pone.0145478), December 23, 2015.
- **Mekaj Ymer, Mekaj Agon, Duci Shkelzen, Miftari Ermira**, *New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events*, Therapeutics and Clinical Risk Management, Dove Press, 24 June 2015 σελ. 967- 977.

- **Rahmat Nur A & Gregory Y H Lip**, *Monitoring the Effects and Antidotes of the Non-vitamin K Oral Anticoagulants*, *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2015; 4 (1): σελ. 90-95
- **Schmitz E.M.H., Boonen K, et al.**, *Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants*, *Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 12, σελ. 1636-1646
- **Shamoun Fadi, Obeid Hiba and Harish Ramakrishna**, *Novel Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Monitoring, Reversal and Perioperative Management*, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Vol. 2015, Article ID 424031
- **Tripodi A.**, *Problems and solutions for testing hemostasis assays whilst patients are on anticoagulants*, *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38 (6): 586-592
- **Undas Anetta, Pasierski Tomasz, Windyga Jerzy, Crowther Mark**, *Practical aspects of new oral anticoagulant use in atrial fibrillation*, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, Krakow 2014, 124 (3), σελ. 124-135
- **Γεωργούλη Ιωάννη Επ.**, *Αιματολογία. Κλινικό Μέρος*, 2010