

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Apixaban

Příručka pro předepisující lékaře



Tato příručka pro předepisující lékaře nenahrazuje souhrn údajů o přípravku. Nahlédněte prosím do SmPC konkrétního léčivého přípravku pro úplné informace o předepisování.

Karta pacienta	3
Terapeutická indikace: Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory	
Doporučené dávkování	4
Snížení dávky	4
Vynechání dávky	5
Pacienti s poruchou funkce ledvin	5
Pacienti s poruchou funkce jater	5
Pacienti podstupující katetrizační ablaci	5
Pacienti podstupující kardioverzi	6
Terapeutická indikace: Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivujících DVT a PE u dospělých	
Doporučené dávkování	7
Vynechání dávky	7
Pacienti s poruchou funkce ledvin	8
Pacienti s poruchou funkce jater	8
Hemodynamicky nestabilní PE pacienti nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii	8
Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním	8
Terapeutická indikace: Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	
Doporučené dávkování	9
Vynechání dávky	9
Pacienti s poruchou funkce ledvin	9
Pacienti s poruchou funkce jater	9
Přechod na apixaban a zpět	10
Populace potenciálně s vyšším rizikem krvácení	11
Chirurgie a invazivní zákroky	13
Dočasné vysazení	13
Spinální/epidurální anestezie nebo punkce	13
Léčba předávkování a krvácení	14
Použití koagulačních testů	15
Odkazy	16

Karta pacienta

Každému pacientovi, kterému je předepsán apixaban 2,5 mg nebo 5 mg, musí být poskytnuta karta pacienta a měl by být vysvětlen význam a důsledky antikoagulační léčby. Karta pacienta je součástí balení apixabanu 2,5 mg a 5 mg spolu s příbalovou informací.

Předepisující lékař by měl s pacienty hovořit o důležitosti dodržování léčebného režimu, známkách nebo příznacích krvácení a o tom, kdy vyhledat lékařskou pomoc.

Tato karta pacienta poskytuje zdravotnickým pracovníkům informace o antikoagulační léčbě a obsahuje důležité kontaktní informace pro případ nouze.

Pacienti by měli být poučeni, aby měli Kartou pacienta vždy u sebe a aby ji ukázali každému zdravotnickému pracovníkovi. Měli by být také upozorněni na potřebu informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají apixaban, pokud vyžadují chirurgický zákrok nebo invazivní zákrok.



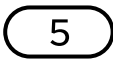
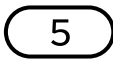
Terapeutická indikace: Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory^{1, 2}

Mezi rizikové faktory cévní mozkové příhody u NVAF patří předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, věk ≥ 75 let, hypertenze, diabetes mellitus a symptomatické srdeční selhání (NYHA třída \geq II).

Doporučené dávkování

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg užívaná perorálně dvakrát denně s vodou, s jídlem nebo bez jídla. Léčba by měla pokračovat dlouhodobě (obrázek 1).

Obrázek 1

RÁNO 	VEČER 
 5 mg	 5 mg

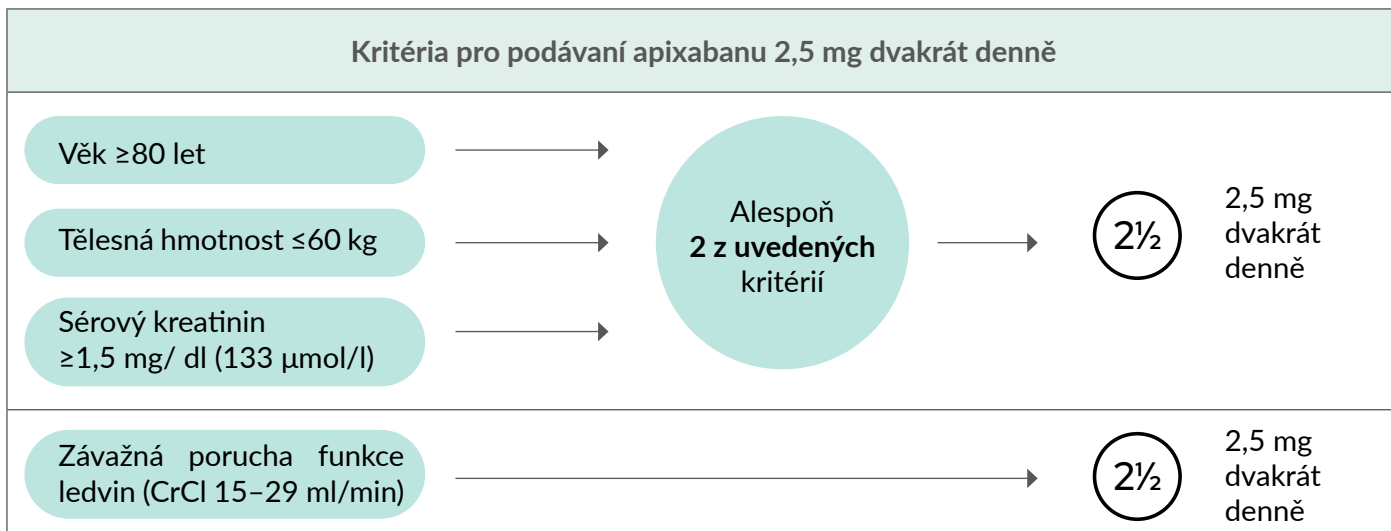
U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány ve vodě nebo 5% glukózy ve vodě (G5W) nebo jablečném džusu nebo smíchány s jablečným pyré a okamžitě podány perorálně. Alternativně mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány v 60 ml vody nebo G5W a okamžitě podány nasogastrickou sondou. Rozdrcené tablety apixabanu jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

Snížení dávky

U pacientů s alespoň dvěma z následujících charakteristik: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo sérový kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) je doporučena dávka apixabanu 2,5 mg užívaná perorálně dvakrát denně (Obrázek 2).

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 15–29 ml/min) by měli také dostávat apixaban v dávce 2,5 mg dvakrát denně (Obrázek 2).

Obrázek 2



Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient apixaban užít ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v užívání dvakrát denně jako dříve.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Nedoporučuje se
Selhání ledvin (CrCl <15 ml/min)	Nedoporučuje se
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Snížení dávky na 2,5 mg dvakrát denně
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	5 mg dvakrát denně. Úprava dávky není nutná, pokud pacient nesplňuje kritéria pro snížení dávky na 2,5 mg dvakrát denně na základě věku, tělesné hmotnosti a/nebo sérového kreatininu (viz bod o dávkování)

Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Onemocnění jater spojené s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení	Kontraindikováno
Závažná porucha funkce jater	Nedoporučuje se
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Používejte opatrně Není nutná žádná úprava dávky

Před zahájením léčby apixabanem by měly být provedeny jaterní testy. Pacienti se zvýšenými hladinami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) >2 x ULN (horní hranice normy) nebo celkového bilirubinu v séru $\geq 1,5$ x ULN byli z klinických studií vyloučeni. Proto má být apixaban u této populace používán opatrně.

Pacienti podstupující katetrizační ablaci

U pacientů podstupujících katetrizační ablaci pro fibrilaci síní lze v užívání apixabanu pokračovat.

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba apixabanem může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů s NVAF, kteří mohou vyžadovat kardioverzi.

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni antikoagulancii, je nutné zvážit vyloučení trombu levé síně pomocí zobrazovacích metod (např. transezofageální echokardiografie [TEE] nebo počítačová tomografie [CT]) před kardioverzí v souladu se zavedenými lékařskými postupy. U pacientů, u kterých byl v minulosti zjištěn intrakardiální trombus, je třeba před kardioverzí dodržovat stanovená lékařská doporučení.

Stav pacienta	Vyžaduje pacient snížení dávky?	Dávkovací režim
Zahájení léčby apixabanem	Ne	5 mg dvakrát denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek) před kardioverzí
	Ano	2,5 mg dvakrát denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek) před kardioverzí
Nedostatečný čas před kardioverzí k podání 5 dávek apixabanu	Ne	Nasycovací dávka 10 mg nejméně 2 hodiny před kardioverzí, následovaná dávkou 5 mg dvakrát denně
	Ano	Nasycovací dávka 5 mg nejméně 2 hodiny před kardioverzí, následovaná dávkou 2,5 mg dvakrát denně

U všech pacientů podstupujících kardioverzi je třeba před kardioverzí požádat o potvrzení, že pacient užíval apixaban podle doporučeného dávkování. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je třeba vzít v úvahu zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

Terapeutická indikace: Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurentní hluboké žilní trombózy a plicní embolie (PE) u dospělých^{1,2}

Doporučené dávkování








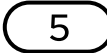


Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní hluboké žilní trombózy a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, následovano dávkou 5 mg užívanými perorálně dvakrát denně s vodou, s jídlem nebo bez jídla.

Podle dostupných lékařských doporučení by krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) mělo být založeno na hlavních přechodných/reverzibilních rizikových faktorech (např. nedávný chirurgický zákrok, trauma, imobilizace).

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurentní hluboké žilní trombózy a PE je 2,5 mg užívaných perorálně dvakrát denně s vodou, s jídlem nebo bez jídla.

Pokud je indikována prevence rekurentní hluboké žilní trombózy a PE, má být po ukončení 6 měsíční léčby apixabanem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo jiným antikoagulanciem zahájena dávka 2,5 mg dvakrát denně, jak je uvedeno na obrázku 3.

Obrázek 3

DÁVKOVACÍ SCHÉMA	 RÁNO	 VEČER	DENNÍ DÁVKA
Léčba akutní hluboké žilní trombózy nebo PE (nejméně 3 měsíce)			
Den 1 – 7: 10 mg dvakrát denně	 5 mg  5 mg	 5 mg  5 mg	20 mg
Od 8. dne: 5 mg dvakrát denně	 5 mg	 5 mg	10 mg
Prevence rekurentní hluboké žilní trombózy a/nebo PE po ukončení 6měsíční antikoagulační léčby			
2,5 mg dvakrát denně	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Délka celkové léčby má být individualizována po pečlivém zvážení přínosu léčby ve vztahu k riziku krvácení.

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány ve vodě nebo 5% glukózy ve vodě (G5W) nebo jablečném džusu nebo smíchány s jablečným pyré a okamžitě podány perorálně. Alternativně mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány v 60 ml vody nebo G5W a okamžitě podány nasogastrickou sondou. Rozdrcené tablety apixabanu jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient užít apixaban ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v užívání dvakrát denně jako dříve.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Nedoporučuje se
Selhání ledvin (CrCl <15 ml/min)	Nedoporučuje se
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Používejte opatrně
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Není nutná žádná úprava dávky

Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Onemocnění jater spojené s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení	Kontraindikováno
Závažná porucha funkce jater	Nedoporučuje se
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Používejte opatrně Není nutná žádná úprava dávky

Před zahájením léčby apixabanem by měly být provedeny jaterní testy. Pacienti se zvýšenými hladinami jaterních enzymů ALT/AST >2 x ULN nebo celkového bilirubinu $\geq 1,5$ x ULN byli z klinických studií vyloučeni. Proto má být apixaban u této populace používán opatrně.

Hemodynamicky nestabilní PE pacienti nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Apixaban se nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s PE, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo se u nich uvažuje o trombolýze nebo plicní embolektomii.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním mohou být vystaveni vysokému riziku žilní tromboembolie a krvácivých příhod. Pokud je apixaban zvažován pro léčbu hluboké žilní trombózy nebo PE u pacientů s nádorovým onemocněním, je třeba pečlivě posoudit přínosy léčby oproti rizikům.

Terapeutická indikace: Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu¹

Doporučené dávkování

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg užívaná perorálně dvakrát denně s vodou, s jídlem nebo bez jídla. Počáteční dávka by měla být podána 12 až 24 hodin po operaci.

Lékaři mohou při rozhodování o době podání v tomto časovém okně zvážit potenciální přínosy časnější antikoagulace pro profylaxi VTE a také rizika pooperačního krvácení.

U pacientů podstupujících **operativní náhradu kyčelního kloubu** je doporučená doba léčby **32 až 38 dní**.

U pacientů podstupujících **operativní náhradu kolenního kloubu** je doporučená doba léčby **10 až 14 dní**.

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, mohou být tablety apixabanu rozdrobeny a suspendovány ve vodě nebo 5% glukózy ve vodě (G5W) nebo jablečném džusu nebo smíchány s jablečným pyré a okamžitě podány perorálně. Alternativně mohou být tablety apixabanu rozdrobeny a suspendovány v 60 ml vody nebo G5W a okamžitě podány nasogastrickou sondou. Rozdrobené tablety apixabanu jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient užít apixaban ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v užívání dvakrát denně jako dříve.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Nedoporučuje se
Selhání ledvin (CrCl <15 ml/min)	Nedoporučuje se
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Používejte opatrně
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Není nutná žádná úprava dávky

Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Onemocnění jater spojené s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení	Kontraindikováno
Závažná porucha funkce jater	Nedoporučuje se
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Používejte opatrně Není nutná žádná úprava dávky

Před zahájením léčby apixabanem by měly být provedeny jaterní testy. Pacienti se zvýšenými hladinami jaterních enzymů ALT/AST >2 x ULN nebo celkového bilirubinu $\geq 1,5$ x ULN byli z klinických studií vyloučeni. Proto by měl být apixaban u této populace používán opatrně.

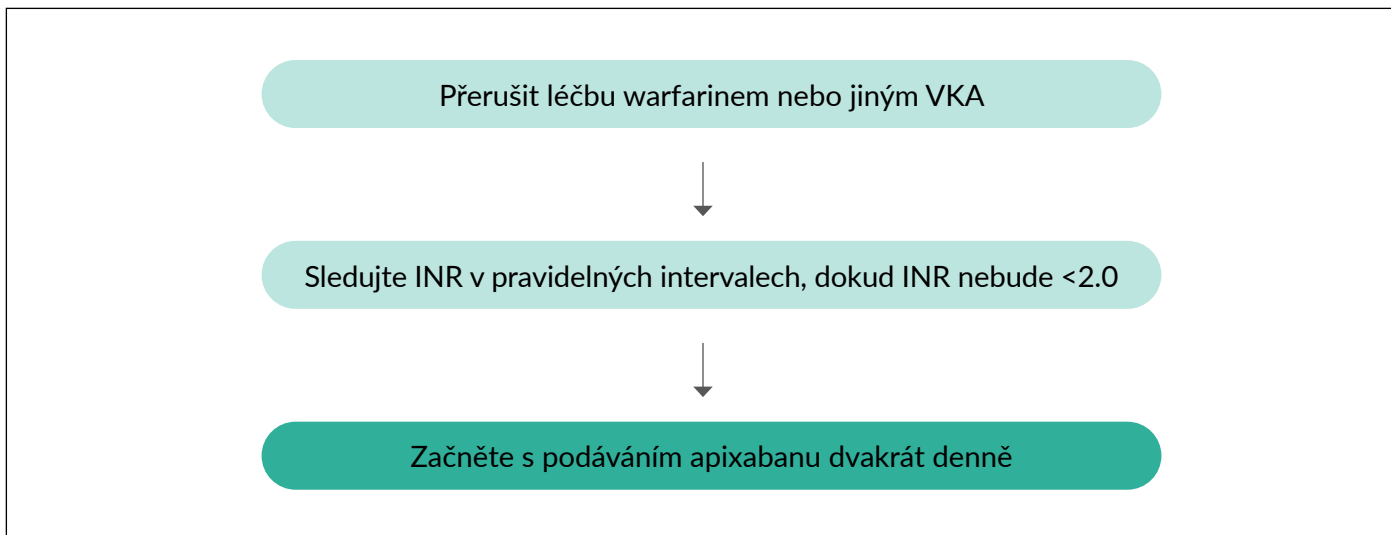
Převedení pacienta na apixaban^{1,2} nebo z této látky na jinou léčbu

Přechod z parenterálních antikoagulancií na apixaban (a naopak) lze provést při další plánované dávce. Tyto léčivé přípravky nemají být podávány současně.

Převedení pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na apixaban

Při převedení pacientů z léčby VKA na apixaban přerušte léčbu warfarinem nebo jinou léčbu VKA a nasadte léčbu apixabanem, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) <2,0 (Obrázek 4).

Obrázek 4



Převedení pacienta z léčby apixabanem na terapii VKA

Při převedení pacientů z apixabanu na léčbu VKA pokračujte v podávání apixabanu po dobu nejméně 2 dnů po zahájení léčby VKA. Po 2 dnech současného podávání apixabanu s léčbou VKA zkontrolujte hodnotu INR před další plánovanou dávkou apixabanu. Pokračujte v souběžném podávání apixabanu a VKA terapie, dokud hodnota INR nebude $\geq 2,0$.

Populace potenciálně s vyšším rizikem krvácení^{1, 2}

Několik podskupin pacientů je vystaveno zvýšenému riziku krvácení a měly by být pečlivě sledovány s ohledem na známky a příznaky krvácivých komplikací. Apixaban má být používán s opatrností v podmínkách se zvýšeným rizikem krvácení. Podávání apixabanu se musí přerušit, pokud dojde k závažnému krvácení.

Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor pro závažné krvácení - použití apixabanu je kontraindikováno

To zahrnuje:

- Klinicky významné krvácení
- Onemocnění jater spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení
- Současná nebo nedávná gastrointestinální ulcerace
- Přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení
- Nedávné poranění mozku nebo míchy
- Nedávná operace mozku, míchy nebo oka
- Nedávné intrakraniální krvácení
- Prokázané nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneuryzmata nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

Antikoagulancia

- Nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (např. enoxaparin, dalteparin), deriváty heparinu (např. fondaparinux)
- Perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran)

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je souběžná léčba apixabanem a jakýmkoli jinými antikoagulanciami **kontraindikována**, s výjimkou specifických okolností změny antikoagulační léčby, kdy je UFH podávána v dávkách nezbytných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru, nebo když je UFH podáván během katétrizační ablace pro fibrilaci síní.

Inhibitory agregace krevních destiček, SSRI/SNRI a NSAID

Současné užívání apixabanu s antiagregačními látkami zvyšuje riziko krvácení.

Apixaban má být používán s opatrností, pokud je podáván současně se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a/nebo inhibitory P2Y12 (např. klopidoogrelem).

Zkušenosti se současným podáváním s jinými inhibitory agregace krevních destiček (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfinpyrazon) nebo trombolitiky jsou omezené. Vzhledem k tomu, že takové látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto léčivých přípravků s apixabanem se nedoporučuje.

Faktory, které zvyšují plazmatické hladiny apixabanu

<p>Porucha funkce ledvin</p>	<p>Viz body týkající se pacientů s poruchou funkce ledvin v doporučeném dávkování pro každou jednotlivou indikaci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl <15 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu • U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky <p>Pacienti s NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min) mají dostávat nižší dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně • Pacienti s hladinou sérového kreatininu $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) a s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg mají také dostávat nižší dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně
<p>Starší pacienti</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Není nutná žádná úprava dávky <p>Pacienti s NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Úprava dávky není nutná, s výjimkou kombinace s jinými faktory
<p>Nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Není nutná žádná úprava dávky <p>Pacienti s NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Úprava dávky není nutná, s výjimkou kombinace s jinými faktory
<p>Současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apixaban se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovou léčbou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, jako jsou systémová azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)
<p>Současné užívání s látkami, které nejsou silnými inhibitory CYP3A4 ani P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Úprava dávky apixabanu není nutná, pokud je podáván současně například s amiodaronem, klarithromycinem, diltiazemem, flukonazolem, naproxenem, chinidinem a verapamilem

Faktory, které snižují plazmatické hladiny apixabanu

<p>Současné užívání se silnými induktory CYP3A4 a P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Současné podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~50% snížení expozice apixabanu a měl by být používán s opatrností <p>Léčba hluboké žilní trombózy nebo PE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apixaban se nedoporučuje
--	--

Operace a invazivní výkony^{1, 2, 3}

Apixaban by měl být vysazen před plánovaným chirurgickým zákrokem nebo invazivními výkony (s výjimkou kardioverze nebo katetrizační ablace) s rizikem krvácení (viz tabulka níže).

Pokud chirurgický zákrok nebo invazivní výkon nelze odložit, dbejte zvýšené opatrnosti s ohledem na zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení by mělo být zváženo oproti naléhavosti intervence.

V případě, že pacient léčený apixabanem vyžaduje elektivní operaci nebo invazivní zákrok spojený se zvýšeným rizikem krvácení, je třeba apixaban před výkonem na dostatečně dlouhou dobu vysadit, aby se snížilo riziko krvácení souvisejícího s antikoagulancii. Poločas rozpadu apixabanu je přibližně 12 hodin. Vzhledem k tomu, že apixaban je reverzibilní inhibitor faktoru Xa, jeho antikoagulační aktivita by měla odeznít během 24 až 48 hodin od poslední podané dávky.

Vysazení apixabanu před plánovanou operací/invazivním zákrokem

Nízké riziko krvácení (zahrnuje zákroky, u kterých bude krvácení, pokud k němu dojde, minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu a/nebo bude snadno kontrolovatelné jednoduchou mechanickou hemostázou)	Nejméně 24 hodin před plánovanou operací nebo invazivním výkonem
Střední nebo vysoké riziko krvácení (zahrnuje zákroky, u kterých nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné)	Nejméně 48 hodin před plánovanou operací nebo invazivním výkonem (> čtyřnásobek poločasu)

Dočasné přerušení léčby^{1, 2}

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixabanu, pro aktivní krvácení, plánovanou operaci nebo invazivní zákroky vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyvarovat výpadkům v léčbě, a pokud musí být antikoagulační léčba apixabanem z jakéhokoli důvodu dočasně přerušena, je třeba léčbu co nejdříve znovu zahájit, jakmile to klinický stav dovolí a pokud je zajištěna adekvátní hemostáza.

Spinální/epidurální anestezie nebo punkce¹

Při použití neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce jsou pacienti léčení antitrombotiky k prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku vzniku epidurálního nebo spinálního hematomu, který může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Epidurální nebo intratekální katétry musí být **odstraněny nejméně 5 hodin** před první dávkou apixabanu.

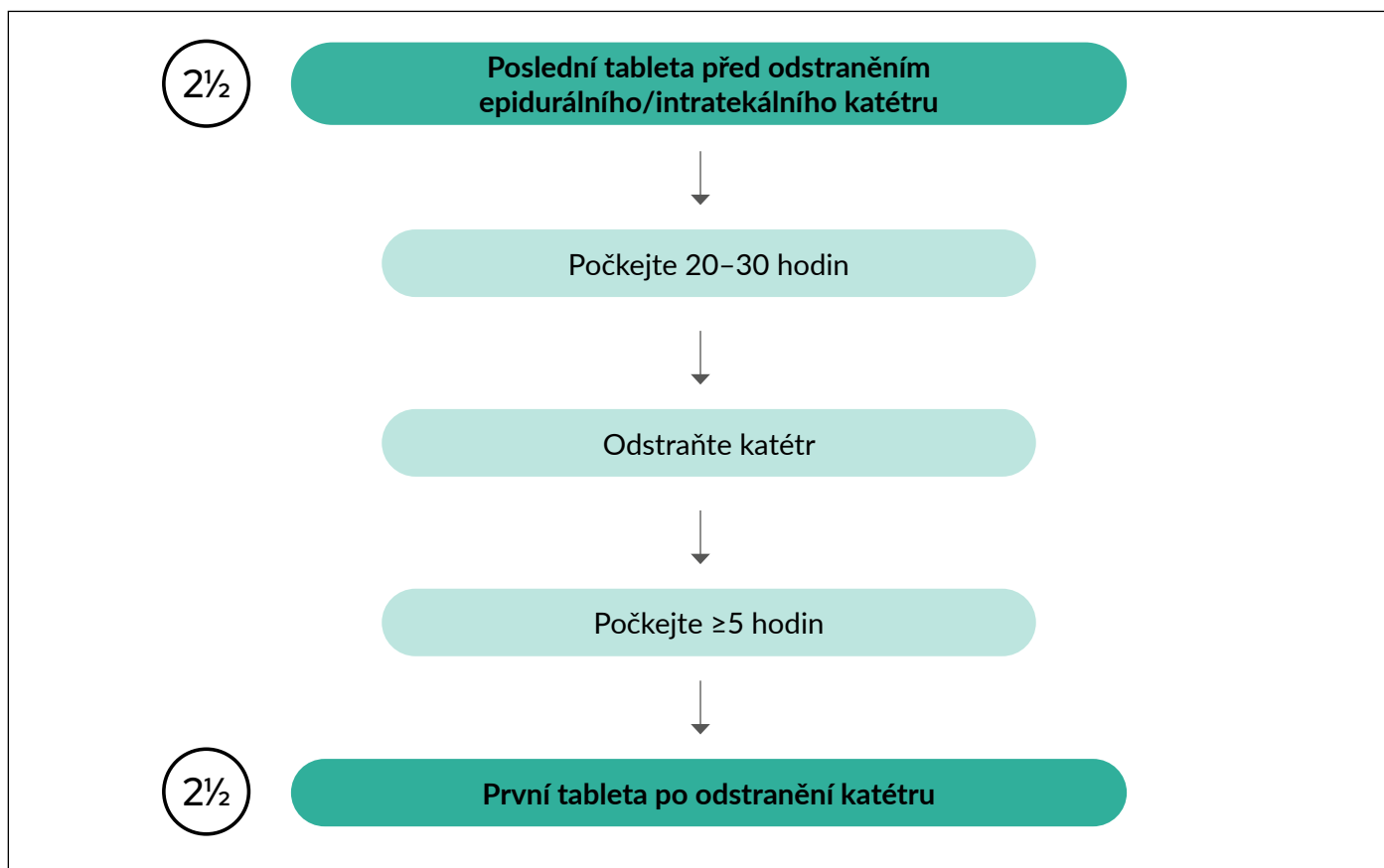
Pokyny pro použití apixabanu u pacientů se zavedeným intratekálním nebo epidurálním katétrem

Nejsou klinické zkušenosti s použitím apixabanu u pacientů se zavedeným intratekálním nebo epidurálním katétrem.

Pokud by se taková potřeba vyskytla, měla by podle obecných farmakokinetických vlastností apixabanu nastat prodleva v intervalu **20 až 30 hodin** (tj. 2 x poločas rozpadu) a před odstraněním katétru by měla být vynechána alespoň jedna dávka. Další dávka apixabanu může být podána **nejméně 5 hodin** po odstranění katétru. Stejně jako u všech nových antikoagulancií jsou zkušenosti při neuraxiální blokáde omezené, a proto se doporučuje extrémní opatrnost při použití apixabanu u pacientů s neuraxiální blokádou (Obrázek 5).

Pacienti mají být často sledováni s ohledem na známky a příznaky neurologického postižení (např. necitlivost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytné urgentní stanovení diagnózy a příslušná léčba.

Obrázek 5



Léčba předávkování a krvácení^{1, 2}

Předávkování apixabanem může vést k vyššímu riziku krvácení. V případě krvácivých komplikací je nutné léčbu přerušit a zjistit zdroj krvácení. Je nutno zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgické hemostázy, transfuze čerstvé zmrazené plazmy, nebo podání reverzního činidla pro inhibitory faktoru Xa.

V kontrolovaných klinických studiích neměl perorálně podávaný apixaban zdravým jedincům v dávkách až 50 mg denně po dobu 3 až 7 dnů (25 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg jednou denně po dobu 3 dnů) žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

U zdravých jedinců snížilo podání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití dávky 20 mg apixabanu střední AUC o 50 %, resp. 27 % a nemělo žádný vliv na C_{max}. Střední poločas se snížil z 13,4 hodiny při podávání samotného apixabanu na 5,3 hodiny, resp. 4,9 hodiny, pokud bylo aktivní uhlí podáváno 2, resp. 6 hodin po podání apixabanu. Podávání aktivního uhlí tedy může být užitečné při léčbě předávkování nebo náhodného požití.

Pro situace, kdy je nutné zvrátit antikoagulační efekt z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je k dispozici reverzní činidlo pro inhibitory faktoru Xa. Také může být zváženo podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových PCC přípravků k zástavě krvácení u jedinců, kteří dostávali apixaban. V současné době nejsou k dispozici žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa může být zváženo a titrováno v závislosti na zlepšení krvácení.

V závislosti na místní dostupnosti by měla být v případě závažného krvácení zvážena konzultace s odborníkem na koagulaci.

Pokud byla jednorázová dávka apixabanu 5 mg podána perorálně, snížila hemodialýza u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) AUC o 14 %. Proto je nepravděpodobné, že by hemodialýza byla účinným prostředkem ke zvládnutí předávkování apixabanem.

Použití koagulačních testů^{1,2}

Při léčbě apixabanem není nutné rutinní klinické monitorování. Kalibrovaný kvantitativní test anti-faktor Xa aktivity však může být užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost hladiny apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či urgentní operaci.

Protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Změny pozorované v těchto testech krevní srážlivosti jsou při očekávané terapeutické dávce malé a podléhají vysokému stupni variability. Nedoporučují se k hodnocení farmakodynamických účinků apixabanu.

Ve stanovení tvorby trombinu apixaban snížil endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

Anti-FXa testy

Apixaban také vykazuje anti-FXa aktivitu, jak je zřejmé ze snížení aktivity enzymu FXa v několika komerčních anti-FXa soupravách; výsledky se však u jednotlivých souprav liší. Údaje z klinických studií jsou k dispozici pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-FXa aktivita vykazuje úzký přímý lineární vztah s plazmatickou koncentrací apixabanu a dosahuje maximálních hodnot v době maximálních plazmatických koncentrací apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-FXa aktivitou je přibližně lineární v širokém dávkovém rozmezí apixabanu.

Tabulka 1 ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu anti-FXa pro každou indikaci. U pacientů užívajících apixaban k prevenci VTE po chirurgické náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu výsledky ukazují méně než 1,6násobné kolísání úrovně od vrcholu k minimu. U pacientů s NVAF užívajících apixaban k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky ukazují méně než 1,7násobnou fluktuaci mezi vrcholem a minimem úrovně. U pacientů užívajících apixaban k léčbě hluboké žilní trombózy a PE nebo k prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a PE výsledky ukazují méně než 2,2násobné kolísání hladin od vrcholu k minimu.

Tabulka 1

Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a aktivita proti faktorů Xa				
	apixaban C _{max} (ng/ml)	apixaban C _{min} (ng/ml)	apixaban anti- faktor Xa aktivita max (IU/ml)	apixaban anti- faktor Xa aktivita min (IU/ml)
Dávkování	Medián [5., 95. percentil]			
Prevence VTE: elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu				
2,5 mg dvakrát denně	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: NVAF				
2,5 mg dvakrát denně*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg dvakrát denně	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence rekurentní hluboké žilní trombózy a plicní embolie				
2,5 mg dvakrát denně	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg dvakrát denně	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg dvakrát denně	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Populace s upravenou dávkou na základě alespoň 2 ze 3 kritérií pro snížení dávky, jak je znázorněno na obrázku 2

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Odkazy

1. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 2.5mg film coated tablets Summary of Product Characteristics. K dispozici na adrese www.medicines.org.uk/emc (UK - Velká Británie); K dispozici na www.emcmedicines.com/en-gb/northernireland (Spojené království – Severní Irsko); K dispozici na adrese www.medicines.ie (Irsko).
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 5mg film coated tablets Summary of Product Characteristics. K dispozici na adrese www.medicines.org.uk/emc (UK - Velká Británie); K dispozici na www.emcmedicines.com/en-gb/northernireland (Spojené království – Severní Irsko); K dispozici na adrese www.medicines.ie (Irsko).
3. Chirurgie a invazivní výkony u pacientů na dlouhodobé léčbě přímými perorálními antikoagulancii: Trombin nebo inhibitory faktoru Xa. Doporučení pracovní skupiny pro perioperační hemostázu a francouzské studijní skupiny pro trombózu a hemostázu. Archiv kardiovaskulárních onemocnění 2011; 104: 669 –676.
4. Souhrn údajů o přípravku Polapix 2,5 mg a souhrn údajů o přípravku Polapix 5 mg