

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv.

Apixabán

Príručka pre lekára

Táto príručka pre lekára nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) s obsahom apixabánu. Úplnú informáciu týkajúcu sa predpisovania lieku nájdete v SPC zverejnenom na www.sukl.sk po zadaní názvu lieku do vyhľadávača.

Tento edukačný materiál je určený na dodatočnú minimalizáciu rizika krvácania, ktoré je spojené s užívaním apixabánu a na usmernenie lekárov pri zvládnutí tohto rizika.

Karta pre pacienta	3
Terapeutická indikácia: Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation – NVAf) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi	4
Odporúčané dávky	4
Zníženie dávky	4
Vynechanie dávky	5
Pacienti s poruchou funkcie obličiek	5
Pacienti s poruchou funkcie pečene	6
Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu	6
Pacienti podstupujúci kardioverziu	6
Terapeutická indikácia: Liečba hlbokaj venózne trombozy (deep vein thrombosis – DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých	7
Odporúčané dávky	7
Vynechanie dávky	8
Pacienti s poruchou funkcie obličiek	9
Pacienti s poruchou funkcie pečene	9
Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia	9
Pacienti s aktívnou formou nádorového ochorenia	9
Terapeutická indikácia: Prevencia venózných tromboembolických príhod (venous thromboembolic events – VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	10
Odporúčané dávky	10
Vynechanie dávky	10
Pacienti s poruchou funkcie obličiek	10
Pacienti s poruchou funkcie pečene	11
Zmena liečby na apixabán alebo z apixabánu	11
Populácie, ktoré majú potenciálne vyššie riziko krvácania	12
Operácie a invazívne zákroky	15
Dočasné prerušenie liečby	16
Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia	16
Liečba predávkovania a krvácania	17
Použitie koagulačných testov	18
Literatúra	19
Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky	20

Karta pre pacienta

Všetci pacienti, ktorým je predpísaný liek s obsahom apixabánu, majú dostať Kartu pre pacienta a majú byť poučení o dôležitosti a dôsledkoch antikoagulačnej liečby. Karta pre pacienta je súčasťou balenia lieku s obsahom apixabánu 2,5 mg a 5 mg spolu s Písomnou informáciou pre používateľa.

Predpisujúci lekár sa má s pacientmi porozprávať najmä o dôležitosti dodržiavania liečby, prejavoch a príznakoch krvácania a o tom, kedy je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.

Táto Karta pre pacienta poskytuje zdravotníckym pracovníkom informácie o antikoagulačnej liečbe a obsahuje dôležité kontaktné údaje v naliehavých situáciách.

Pacientom treba odporučiť, aby Kartu pre pacienta nosili vždy so sebou, a aby ju ukázali každému zdravotníckemu pracovníkovi. Taktiež treba pacientom pripomenúť potrebu informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú liek s obsahom apixabánu, ak majú podstúpiť operáciu alebo invazívny zákrok.

Terapeutická indikácia: Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation – NVAf) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi^{1,2}

Rizikové faktory cievnej mozgovej príhody pri NVAf zahŕňajú prekonanú cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), vek ≥ 75 rokov, hypertenziu, diabetes mellitus a symptomatické srdcové zlyhávanie (NYHA trieda $\geq$ II).

Odporúčané dávky

Odporúčaná dávka apixabánu je 5 mg užívaná perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Liečba má pokračovať dlhodobo (Obrázok 1).

Obrázok 1

Ráno	Večer
	
apixabán 5 mg	apixabán 5 mg

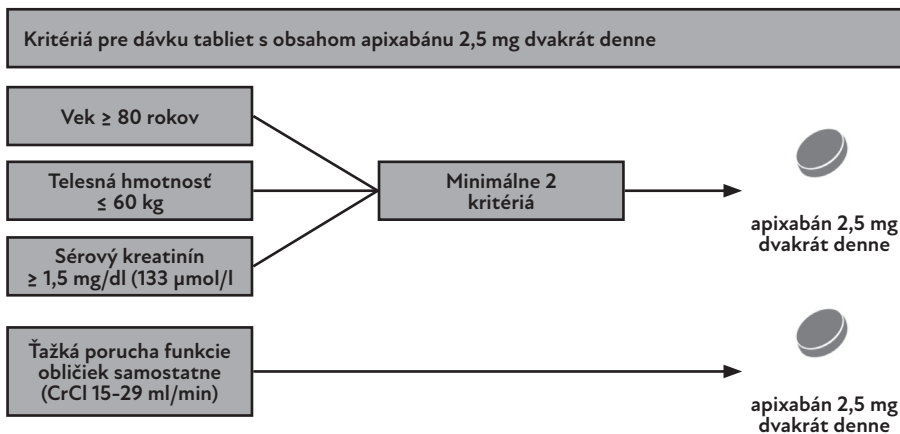
Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety s obsahom apixabánu rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % vodnom roztoku glukózy (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď užiť. Alternatívne sa tablety s obsahom apixabánu môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastrickú sondu. Rozdrvené tablety s obsahom apixabánu sú stabilné vo vode, G5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

Zníženie dávky

U pacientov s minimálne dvomi nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) je odporúčaná dávka tabliet s obsahom apixabánu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne (Obrázok 2).

Pacienti s preukázanými kritériami ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 15–29 ml/min) majú tiež dostať tablety s obsahom apixabánu 2,5 mg dvakrát denne (Obrázok 2).

Obrázok 2



Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť tablety s obsahom apixabánu okamžite a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek	
Dialýza	Neodporúča sa
Zlyhanie obličiek (CrCl < 15 ml/min)	Neodporúča sa
Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min)	Zníženie dávky na 2,5 mg dvakrát denne
Ľahká (CrCl 51-80 ml/min) alebo stredne ťažká (CrCl 30-50 ml/min) porucha funkcie obličiek	5 mg dvakrát denne. Nie je potrebná úprava dávky, pokiaľ pacient nespĺňa ďalšie kritériá na zníženie dávky na 2,5 mg dvakrát denne na základe veku, telesnej hmotnosti a/alebo sérového kreatinínu (pozri časť dávkovanie).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Porucha funkcie pečene	
Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania	Kontraindikované
Ťažká porucha funkcie pečene	Neodporúča sa
Ľahká alebo stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childovo - Pughovo skóre A alebo B)	Používať s opatrnosťou Nie je potrebná úprava dávky

Pred začatím liečby tabletami s obsahom apixabánu sa má vykonať vyšetrenie funkcie pečene. Pacienti so zvýšenou hladinou pečenejých enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/ aspartátaminotransferázy (AST) $> 2 \times \text{ULN}$, (ULN - upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia) alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa majú tablety s obsahom apixabánu u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu

Pacienti môžu pokračovať v užívaní tabliet s obsahom apixabánu, keď podstupujú katetrizačnú abláciu z dôvodu fibrilácie predsiení.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Tablety s obsahom apixabánu sa môžu začať užívať alebo sa v ich užívaní môže pokračovať u pacientov s NVAf, ktorí si môžu vyžadovať kardioverziu.

U pacientov, ktorí predtým neužívali antikoagulačnú liečbu, sa má zvážiť vylúčenie trombu v ľavej predsieni použitím zobrazovacích metód (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačová tomografia (CT)) priamo pred kardioverziou, v súlade so štandardnými liečebnými postupmi.

U pacientov, ktorým bol zistený intrakardiálny trombus, sa pred kardioverziou majú dodržiavať štandardné liečebné postupy.

Stav pacienta	Spĺňa pacient kritériá na zníženie dávky?	Dávkovací režim
Začiatok liečby apixabánom	Nie	5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou
	Áno	2,5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou
Nedostatok času užiť 5 dávok apixabánu pred kardioverziou	Nie	Najmenej 2 hodiny pred kardioverziou podať 10 mg nasycovaciu dávku a po nej 5 mg dvakrát denne
	Áno	Najmenej 2 hodiny pred kardioverziou podať 5 mg nasycovaciu dávku a po nej 2,5 mg dvakrát denne

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu sa má pred kardioverziou overiť, či pacient užíval apixabán podľa predpisu. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby sa majú brať do úvahy zavedené odporúčania pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

Terapeutická indikácia: Liečba hlbokaj venóznei trombózy (deep vein thrombosis - DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých^{1, 2}

Odporúčané dávky

Odporúčaná dávka tabliet s obsahom apixabánu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Na základe dostupných štandardných liečebných postupov a odporúčaní sa má krátke trvanie liečby (minimálne 3 mesiace) zakladať na prítomnosti závažných dočasných/vratných rizikových faktorov (napr. chirurgický zákrok v nedávnej minulosti, trauma, imobilizácia).

Odporúčaná dávka tabliet s obsahom apixabánu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Ak sa apixabán indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby tabletami s obsahom apixabánu 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulanciom, ako je to znázornené na Obrázku 3.

Obrázok 3

DÁVKOVACÍ REŽIM	RÁNO	VEČER	DENNÁ DÁVKA
-----------------	------	-------	-------------

Liečba akútnej DVT alebo PE (minimálne 3 mesiace)

1. – 7. deň 10 mg dvakrát denne	 apixabán 5 mg apexabán 5 mg	 apixabán 5 mg apexabán 5 mg	20 mg
od 8. dňa 5 mg dvakrát denne	 apixabán 5 mg	 apixabán 5 mg	10 mg

Prevencia rekurentnej DVT a/alebo PE po ukončení 6-mesačnej antikoagulačnej liečby

2,5 mg dvakrát denne	 apixabán 2,5 mg	 apixabán 2,5 mg	5 mg
----------------------	--	--	------

Celkové trvanie liečby má byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety apixabánu rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % vodnom roztoku glukózy (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď užiť. Alternatívne sa tablety apixabánu môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastrickú sondu. Rozdrvené tablety apixabánu sú stabilné vo vode, G5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť tabletu s obsahom apixabánu okamžite a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek	
Dialýza	Neodporúča sa
Zlyhanie obličiek (CrCl < 15 ml/min)	Neodporúča sa
Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min)	Používať s opatrnosťou
Lahká (CrCl 51-80 ml/min) alebo stredne ťažká (CrCl 30-50 ml/min) porucha funkcie obličiek	Žiadna úprava dávky

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Porucha funkcie pečene	
Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania	Kontraindikované
Ťažká porucha funkcie pečene	Neodporúča sa
Lahká alebo stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childovo - Pughovo skóre A alebo B)	Používať s opatrnosťou Nie je potrebná úprava dávky

Pred začatím liečby tabletami s obsahom apixabánu sa má vykonať vyšetrenie funkcie pečene. Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST > 2 x ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times$ ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa majú tablety s obsahom apixabánu u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Tablety s obsahom apixabánu sa neodporúčajú ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s PE, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

Pacienti s aktívnou formou nádorového ochorenia

Pacienti s aktívnou formou nádorového ochorenia môžu mať vysoké riziko venózných tromboembolických príhod a krvavých príhod. Keď sa uvažuje o použití apixabánu na liečbu DVT alebo liečbu PE u pacientov s nádorovým ochorením, majú sa dôkladne posúdiť prínosy v porovnaní s rizikami.

Terapeutická indikácia: Prevencia venózných tromboembolických príhod (venous thromboembolic events - VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu¹

Odporúčané dávky

Odporúčaná dávka tabliet s obsahom apixabánu je 2,5 mg, ktorá sa užíva perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Začiatková dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone.

Pri rozhodovaní o vhodnom čase podania v rámci uvedeného časového intervalu môžu lekári zvážiť potenciálne prínosy skoršej antikoagulačnej liečby na profylaxiu VTE, ako aj riziko pooperačného krvácania.

U pacientov, ktorí absolvovali **chirurgický výkon na nahradenie bedrového kĺbu** je odporúčaná dĺžka liečby **32 až 38 dní**.

U pacientov, ktorí absolvovali **chirurgický výkon na nahradenie kolenného kĺbu** je odporúčaná dĺžka liečby **10 až 14 dní**.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety s obsahom apixabánu rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % vodnom roztoku glukózy (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď užiť. Alternatívne sa tablety apixabánu môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastrickú sondu. Rozdrvené tablety s obsahom apixabánu sú stabilné vo vode, G5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť tabletu s obsahom apixabánu okamžite a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek	
Dialýza	Neodporúča sa
Zlyhanie obličiek (CrCl < 15 ml/min)	Neodporúča sa
Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min)	Používať s opatrnosťou
Ľahká (CrCl 51-80 ml/min) alebo stredne ťažká (CrCl 30-50 ml/min) porucha funkcie obličiek	Nie je potrebná úprava dávky

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Porucha funkcie pečene	
Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania	Kontraindikované
Ťažká porucha funkcie pečene	Neodporúča sa
Ľahká alebo stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childovo - Pughovo skóre A alebo B)	Používať s opatrnosťou Nie je potrebná úprava dávky

Pred začatím liečby tabletami s obsahom apixabánu sa má vykonať vyšetrenie funkcie pečene. Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST $> 2 \times$ ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times$ ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Zmena liečby na apixabán alebo z apixabánu^{1,2}

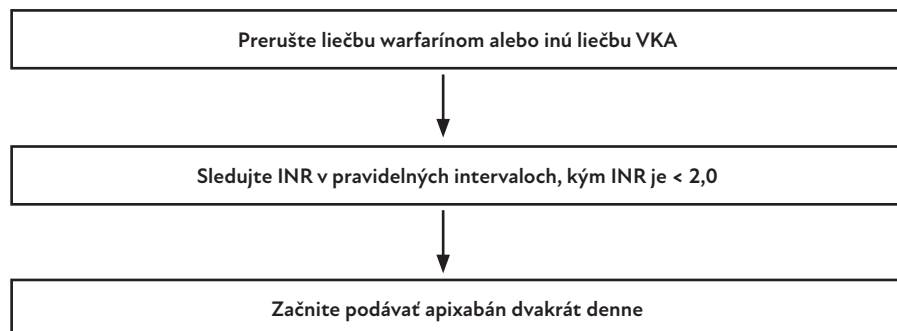
Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na apixabán (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke.

Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na apixabán

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na apixabán sa má u pacienta prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba apixabánom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) $< 2,0$ (Obrázok 4).

Obrázok 4



Zmena liečby z tabliet s obsahom apixabánu na liečbu VKA

Pri zmene liečby z tabliet s obsahom apixabánu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní tabliet s obsahom apixabánu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania tabliet s obsahom apixabánu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou tablety s obsahom apixabánu. Súbežné podávanie tabliet s obsahom apixabánu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR $\geq 2,0$.

Populácie, ktoré majú potenciálne vyššie riziko krvácania^{1, 2}

Niektoré podskupiny pacientov sú vystavené zvýšenému riziku krvácania a majú starostlivo sledovať prejavy a príznaky krvácaných komplikácií. Tablety s obsahom apixabánu sa majú používať s opatrnosťou počas stavov so zvýšeným rizikom krvácania. Podávanie tabliet s obsahom apixabánu sa má dočasne prerušiť, ak sa objaví závažné krvácanie.

Lézia alebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácania

To zahŕňa:

- Aktívne klinicky významné krvácanie
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania
- Súčasná alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia
- Prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania
- Nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice
- Nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach
- Nedávna intrakraniálna hemorágia
- Známe alebo suspektné ezofagové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality

Za týchto okolností sú tablety s obsahom apixabánu kontraindikované

Liekové interakcie ovplyvňujúce hemostázu

Antikoagulancia - Nefrakcionovaný heparín (unfractionated heparin - UFH), heparíny s nízkou molekulárnou hmotnosťou (napr. enoxaparín, dalteparín), deriváty heparínu (napr. fondaparín) - Perorálne antikoagulancia (napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán)	Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba tabletami s obsahom apixabánu s inými antikoagulanciami kontraindikovaná, s výnimkou špecifických okolností, vyžadujúcich si zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra, alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie
Inhibítory agregácie trombocytov	Súbežné užívanie tablet s obsahom apixabánu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania Tablety s obsahom apixabánu sa majú užívať s opatrnosťou, keď sa užívajú súbežne so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)/inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs), nesteroidnými antiflogistikami (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a/alebo inhibítormi P2Y12 (napr. klopidoogrel). Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonisty receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfinpyrazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s tabletami s obsahom apixabánu.

Faktory, ktoré môžu zvyšovať expozíciu apixabánu / zvyšovať plazmatické koncentrácie apixabánu

Porucha funkcie obličiek	Pozri časti o pacientoch s poruchou funkcie obličiek pod odporúčaniami pre dávkovanie pri každej indikácii samostatne - Používanie sa neodporúča u pacientov s CrCl < 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu - U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky Pacienti s NVAF - Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15–29 ml/min) majú dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne - Pacienti so sérovou hladinou kreatinínu $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) súvisiacou s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg majú dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne
Starší ľudia	- Nie je potrebná úprava dávky Pacienti s NVAF - Nie je potrebná úprava dávky s výnimkou kombinácie s inými faktormi
Nízka telesná hmotnosť ≤ 60 kg	- Nie je potrebná úprava dávky Pacienti s NVAF - Nie je potrebná úprava dávky s výnimkou kombinácie s inými faktormi
Súbežné užitie so silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp	Užívanie tabliet s obsahom apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu napríklad s azolovými antimykotikami (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) a inhibítormi HIV proteáz (napr. ritonavir)
Súbežné užitie s látkami, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 a P-gp	Úprava dávky tabliet s obsahom apixabánu sa nevyžaduje pri súbežnom podávaní s napr. amiodarónom, klaritromycínom, diltiazemom, flukonazolom, naproxénom, chinidínom a verapamilom.

Faktory, ktoré môžu znižovať expozíciu apixabánu /znižovať plazmatické koncentrácie apixabánu	
Súbežné užívanie so silnými induktormi ako CYP3A4 tak aj P-gp	- Súbežné užitie tabliet s obsahom apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50 % zníženiu expozície apixabánu a má sa užívať s opatrnosťou. Liečba DVT alebo PE - Tablety s obsahom apixabánu sa neodporúčajú

Operácie a invazívne zákroky^{1, 2, 3}

Užívanie tabliet s obsahom apixabánu sa má ukončiť pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami (toto odporúčanie sa netýka kardioverzie alebo katétrevej ablácie) s rizikom krvácania (pozri tabuľku nižšie).

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

V prípade, že pacient liečený tabletami s obsahom apixabánu vyžaduje elektívny zákrok, ako je operácia alebo invazívny zákrok spojený so zvýšeným rizikom krvácania, užívanie tabliet s obsahom apixabánu sa má ukončiť dostatočnú dobu pred zákrokom na zníženie rizika krvácania súvisiaceho s antikoaguláciou. Eliminácia polčas apixabánu je približne 12 hodín. Vzhľadom na to, že apixabán je reverzibilný inhibitor faktora Xa, jeho antikoagulačná aktivita odznie v rámci 24 až 48 hodín po poslednej podanej dávke.

Ukončenie liečby tabletami s obsahom apixabánu pred elektívnym chirurgickým zákrokom/ invazívnymi procedúrami	
Nízke riziko krvácania (zahŕňa zákroky, pri ktorých je krvácanie, ak sa vyskytne, minimálne, nekritické vzhľadom na miesto výskytu a/alebo ľahko zvláduteľné jednoduchou mechanickou hemostázou)	Najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnou procedúrou
Stredné alebo vysoké riziko krvácania (zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné)	Najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnou procedúrou

Dočasné prerušenie liečby^{1,2}

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane tabliet s obsahom apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerúšeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu podávať antikoagulancia s obsahom apixabánu dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znova začať za podmienky, že to dovoľí klinický stav a je ustálená primeraná hemostáza.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia¹

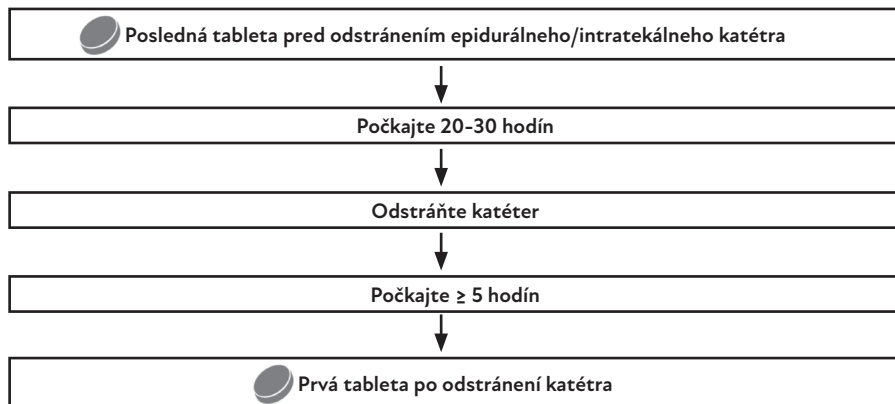
Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Post-operačne zavedené epidurálne alebo intratekálne katetre sa musia odstrániť minimálne 5 hodín pred prvou dávkou tabliet s obsahom apixabánu.

Usmernenie týkajúce sa používania tabliet s obsahom apixabánu u pacientov so zavedenými intratekálnymi a epidurálnymi katétrami

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním tabliet s obsahom apixabánu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétrami. V prípade takejto potreby a vychádzajúc z farmakokinetických údajov apixabánu, musí uplynúť interval **20 – 30 hodín** (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou tabliet s obsahom apixabánu a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka tabliet s obsahom apixabánu sa môže podať **minimálne 5 hodín** po odstránení katétra. Tak ako u všetkých antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené, a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní tabliet s obsahom apixabánu za prítomnosti neuraxiálnej blokády (Obrázok 5).

U pacientov je nutné často sledovať prejavy a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, urgentná diagnostika a liečba sú nevyhnutné.

Obrázok 5



Liečba predávkovania a krvácania^{1,2}

Predávkovanie tabletami s obsahom apixabánu môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávanie účinnej látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých jedincov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 až 7 dní (25 mg dvakrát denne počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne počas 3 dní), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

U zdravých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po užití 20 mg dávky apixabánu priemernú AUC o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na C_{max}. Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po tablete s obsahom apixabánu, priemerný polčas klesol z 13,4 hodín, kedy sa tableta s obsahom apixabánu podala samostatne, na 5,3 hodín a 4,9 hodín, v uvedenom poradí. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania tabletami s obsahom apixabánu alebo náhodného užitia.

V situáciách, keď je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je k dispozícii účinná látka na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa. Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrates, PCCs) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov apixabánu preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejme na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30 minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých jedincov. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím 4-faktorových PCCs na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali tablety s obsahom apixabánu. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u pacientov užívajúcich tablety s obsahom apixabánu. Môže sa zvážiť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

V závislosti na lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zvážiť konzultácia experta na koaguláciu.

Hemodialýza znížila AUC o 14 % u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, keď sa podávala jednotlivá dávka tabliet s obsahom apixabánu 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania tabletami s obsahom apixabánu.

Použitie koagulačných testov^{1,2}

Liečba tabletami s obsahom apixabánu si nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa aktivitu môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, v ktorých znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický zákrok.

Protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)

Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu.

V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu a mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Hodnotenie anti-FXa

Tablety s obsahom apixabánu vykazujú anti-FXa aktivitu, čo je zrejmé zo zníženia enzýmovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách anti-FXa, avšak výsledky medzi jednotlivými súpravami sa líšia. Údaje z klinických štúdií sú dostupné len z chromogénneho testu Rotachrom® Heparin. Anti-FXa aktivita vykazuje blízky priamy lineárny vzťah s plazmatickou koncentráciou apixabánu, s maximálnymi hodnotami v čase maximálnych koncentrácií apixabánu v plazme. Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami apixabánu a anti-FXa aktivitou je približne lineárny v širokom rozpätí dávkovania apixabánu.

Tabuľka 1 zobrazuje očakávanú expozíciu v rovnovážnom stave a anti-FXa aktivitu pre každú indikáciu. U pacientov užívajúcich tablety s obsahom apixabánu na prevenciu VTE po náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu výsledky ukazujú menej ako 1,6-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov s NVAF užívajúcich tablety s obsahom apixabánu na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie výsledky ukazujú menej ako 1,7-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov užívajúcich tablety s obsahom apixabánu na liečbu DVT a PE alebo na prevenciu rekurentnej DVT a PE, výsledky ukazujú menej ako 2,2-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni.

Tabuľka 1

Očakávaná expozícia apixabánu v rovnovážnom stave a anti-faktorová Xa aktivita

	Apixabán C _{max} (ng/ml)	Apixabán C _{min} (ng/ml)	Apixabán anti-faktorová Xa aktivita, max. (IU/ml)	Apixabán anti-faktorová Xa aktivita, min. (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
Prevenia VTE: elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu				
2,5 mg dvakrát denne	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAF				
2,5 mg dvakrát denne*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvakrát denne	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE				
2,5 mg dvakrát denne	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvakrát denne	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvakrát denne	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populácia so zníženou dávkou, ktorá je založená na 2 z 3 kritérií zníženia dávky, ako je uvedené na obrázku 2

Literatúra

1. Súhrn charakteristických vlastností liekov s obsahom apixabánu 2,5 mg filmom obalené tablety, dostupné na: www.sukl.sk.
2. Súhrn charakteristických vlastností liekov s obsahom apixabánu 5 mg filmom obalené tablety, dostupné na: www.sukl.sk.
3. Chirurgické a invazívne zákroky u pacientov dlhodobo liečených perorálnymi antikoagulanciami: inhibítory trombínu alebo faktora Xa. Odporúčania pracovnej skupiny pre perioperačnú hemostázu a pracovnej skupiny pre trombózu a hemostázu z Francúzska. Archives of Cardiovascular Diseases 2011; 104: 669–676.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku. Kontaktné údaje nájdete v tabuľke nižšie.

Názov lieku	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Kontakt
Apixaban STADA 2,5 mg Apixaban STADA 5 mg	STADA Arzneimittel AG, Nemecko	STADA PHARMA Slovakia, s.r.o. Digital Park III., Einsteinova 19 851 01 Bratislava e-mail: neziaduceucinky@stada.sk tel.: +421 2 5262 1933
Apixaban Teva 2,5 mg Apixaban Teva 5 mg Apixaban Teva Slovakia 2,5 mg Apixaban Teva Slovakia 5 mg	Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Slovenská republika	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s. r. o., ROSUM, Bajkalská 19/B, 821 01 Bratislava e-mail: safety.sk@teva.sk tel.: +421 257 267 911
Apixaban Sandoz 2,5 mg Apixaban Sandoz 5 mg	Sandoz Pharmaceuticals d.d., Slovinsko	Sandoz d.d. organizačná zložka, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava e-mail: bezpecnost.pacienta. slovensko@sandoz.com tel.: +421 2 48 200 600
Apixaban Viatris 2,5 mg Apixaban Viatris 5 mg	Viatris Limited, Írsko	Viatris Slovakia s.r.o. Bottova 7939/2A, 811 09 Bratislava e-mail: pv.slovakia@viatris.com tel.: +421 917 337 974
Apixaban Olpha 2,5 mg filmom obalené tablety Apixaban Olpha 5 mg filmom obalené tablety	Olpha AS, Lotyšsko	Olpha AS 5 Rupnicu Street, Olaine, Olaime District, LV-2114, Lotyšsko Tel: +421 232 606 280 e-mail: olpha.slovakia.pv@insuvia.com

Tabuľka obsahuje zoznam liekov registrovaných v SR v čase schválenia príručky. Pri predpisovaní lieku sa, prosím, riadte aktuálnym kategorizačným zoznamom a dostupnosťou liekov.