

DISPENZAČNÍ OPTIMUM

©	AUTOŘI	OPONENTI
	Mgr. Eliška Sodomková PharmDr. Barbora Košťálová, Ph.D.	PharmDr. Jana Šolínová PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

NÁZEV ÚČINNÉ LÁTKY:

APIXABAN

(perorální podání)



Česká lékárnická
komora



FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova

MUNI
FARMACEUTICKÁ
FAKULTA



ČESKÁ
FARMACEUTICKÁ
SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně, z. s.



LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM KLINICKY RELEVANTNÍCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ (LÉK-LÉK).

LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NON-ADHERENCE ZE STRANY PACIENTA
S KLINICKY RELEVANTNÍM DOPADEM NA ÚČINNOST NEBO BEZPEČNOST LÉČBY.

Charakteristika:

- Antikoagulancium, antitrombotikum.
- Přímý selektivní inhibitor faktoru Xa.

Zjednodušené vysvětlení způsobu účinku:

- Apixaban blokuje jeden z faktorů srážecí kaskády a působí tak proti vzniku tromboembolické nemoci (hluboká žilní trombóza, plicní embolie).

Indikace včetně dávkování:

- Prevence tromboembolické nemoci po elektivní náhradě kyčelního kloubu (dávkování: 2,5 mg po 12 hodinách, doporučená délka léčby je 32 až 38 dní).
- Prevence tromboembolické nemoci po elektivní náhradě kolenního kloubu (dávkování: 2,5 mg po 12 hodinách, doporučená délka léčby je 10 až 14 dní).
- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní (dávkování: 5 mg po 12 hodinách, případně redukováná dávka 2,5 mg po 12 hodinách); kritéria pro redukcí – přítomnost nejméně dvou z následujících faktorů: věk \geq 80 let, tělesná váha \leq 60 kg nebo kreatinin v séru \geq 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l). V případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu $<$ 29 ml/min) je dávkování apixabanu 2,5 mg po 12 hodinách.
- Léčba tromboembolické nemoci (dávkování: 10 mg po 12 hodinách prvních 7 dní a poté 5 mg po 12 hodinách, dávka se neredukuje).
- Prevence rekurentní tromboembolické nemoci (dávkování: 2,5 mg po 12 hodinách po dokončení minimálně šestiměsíční léčby v dávce 5 mg po 12 hodinách).

Způsob podání/technika aplikace:

- Tablety je nutné užívat vždy ve stejnou dobu v intervalu po 12 hodinách, lze užít s jídlem nebo bez jídla a zapít sklenicí vody.
- Při problémech se spolknutím lze tabletu rozdrtit a rozmíchat ve vodě/jablečném džusu/roztoku G5% ve vodě a ihned perorálně podat.

Relevantní dietní a režimová opatření:

s vlivem na účinnost/bezpečnost léčiva nebo onemocnění, na které je podáváno:

- Při užívání antikoagulační léčby není nutné dodržovat žádná dietní opatření. Je vhodné se vyvarovat nadměrné konzumace alkoholu, která může zvyšovat riziko krvácivých komplikací.
- Vhodná je prevence pádů a předcházení možným krvácivým komplikacím – opatrné zacházení s ostrými předměty, žiletkami a podobně.
- Při léčbě a prevenci tromboembolické nemoci je důležitá časná mobilizace pacienta, rehabilitace a hydratace.

Edukace pacienta/rodiny/ošetřovatele:

- Pacient by měl být upozorněn, aby svou léčbu nevysazoval bez konzultace se zdravotníkem.
- Při vynechání dávky by měl pacient užít tabletu, jakmile to bude možné a dále pokračovat v dávkování po 12 hodinách.
- V případě užití zdvojené dávky by další plánovaná dávka měla být vynechána a pravidelné užívání opět zahájeno za 24 hodin od užití dvojité dávky.
- V případě nejistého užití dávky by měl pacient pokračovat ve stejném režimu po 12 hodinách, další tabletu navíc neužívat.
- Při návštěvě lékaře/lékařny by měl pacient vždy upozornit na užívání antikoagulační léčby, nejlépe s sebou nosit kartu pacienta užívajícího antikoagulační léčbu.

- Užívání antikoagulační léčby je spojeno s vyšším rizikem krvácení, proto je nutné navštívit/kontaktovat lékaře, pokud se nedaří zastavit déle trvající krvácení, pacient utrpí úraz hlavy (riziko skrytého intrakraniálního krvácení) nebo při nálezů krve v moči, černé stolici, zvýšené tvorbě modřin a podobně.
- Je nutné upozornit na užívání antikoagulační terapie před plánovanými operačními výkony. Před některými operačními výkony je apixaban vysazován dle typu výkonu a rizika krvácení 24–48 hodin před výkonem, ale jsou i výkony, kdy se apixaban nevysazuje.

Monitoring cílů léčby:

- Projevy tromboembolické nemoci, systémové embolie nebo cévní mozkové příhody mohou značit selhání terapie.
- Lze stanovit plazmatické hladiny apixabanu v krvi, rutinně se však neprovádí – vhodné je to v situaci, kdy je podezření na předávkování/poddávkování apixabanem, v případě lékové interakce, nutnosti akutní operace.

Stavy, ve kterých nelze/není významně doporučeno léčivo/léčivý přípravek podávat:

Absolutní a relativní kontraindikace včetně nevhodnosti samoléčení:

- Aktivní, klinicky významné krvácení.
- Přítomnost rizikového faktoru závažného krvácení jako je nedávný gastrointestinální vřed, intrakraniální krvácení, jícnové varixy.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a rizikem krvácení, cirhóza s klasifikací Child- Pugh B, C.
- Těžká renální insuficience – clearance kreatininu < 15 ml/min.
- Souběžné podávání s jinou antikoagulační terapií (warfarin, přímá perorální antikoagulancia [DOAC], nízkomolekulární heparin [LMWH], nefrakcionovaný heparin, fondaparinux) s výjimkou specifických situací (například podávání nefrakcionovaného heparinu při katetrizační ablaci při fibrilaci síní).

Vybrané nežádoucí účinky:

- Klinicky významným nežádoucím účinkem je krvácení, jako například krvácení z nosu, gastrointestinální a rektální krvácení, krvácení z dutiny ústní, oční a spojivkové krvácení, hematurie, tvorba modřin.
 - Při výskytu déle trvajícího krvácení, krvácení velké intenzity a zvýšené tvorbě modřin je nutná konzultace s lékařem nebo jeho návštěva. Při vzniku nežádoucího účinku je potřebné zvážit a zhodnotit potenciální lékové interakce, rizikové faktory pacienta a indikaci podávání apixabanu. Po celkovém zhodnocení pacienta je možné přehodnotit dávkový režim, změnit antikoagulační léčbu, zaměnit v terapii léčivo s interakcí za léčivo s nižším nebo žádným interakčním potenciálem nebo případně vysadit/pozastavit podávání apixabanu.
- Nevolnosti, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, anemie, trombocytopenie.
 - Pravidelná kontrola krevního obrazu, renálních funkcí a jaterních enzymů lékařem.

Klinicky významné lékové interakce (lék-lék):

- Silné inhibitory cytochromu CYP3A4 a současně i P-glykoproteinu (například azolová antimykotika – itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy – ritonavir a podobné) mohou zvýšit plazmatické hladiny apixabanu a tím zvýšit riziko krvácení. Po dobu užívání silných inhibitorů lze nahradit apixaban například nízkomolekulárním heparinem, případně lze doporučit kontrolu plazmatických hladin apixabanu.
- Silné induktory cytochromu CYP3A4 a současně i P-glykoproteinu (například rifampicin, karbamazepin, fenytoin) mohou snížit plazmatické hladiny apixabanu a tím snížit jeho klinický efekt. Po dobu užívání silných induktorů lze nahradit apixaban například nízkomolekulárním heparinem, případně lze doporučit kontrolu plazmatických hladin apixabanu.
- Středně silné inhibitory cytochromu CYP3A4 a současně i P-glykoproteinu (například amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) mohou zvýšit plazmatické hladiny apixabanu a tím zvýšit riziko krvácení, ale není zpravidla nutná úprava dávkování. Úpravu dávky lze individuálně zvážit při kombinaci více léčiv ze skupiny středně silných inhibitorů, a nebo při výskytu dalších rizikových faktorů (například renální insuficience, vysoký věk, nízká hmotnost).

- Při současném podávání dalších léčiv se zvýšeným rizikem krvácení – například SSRI (citalopram, escitalopram, sertralin a další), SNRI (venlafaxin), antiagregancia (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) je nutná edukace pacienta stran zvýšeného rizika krvácení.
- Při současném užívání léčiv ze skupiny nesteroidních antiflogistik se zvyšuje riziko krvácení, proto je vhodné v terapii bolesti zvolit léčiva z jiné skupiny (například paracetamol, metamizol).
- Kyselina acetylsalicylová – zvýšené riziko krvácení (pro terapii bolesti a teploty zvolit léčivo z jiné skupiny například paracetamol nebo metamizol, pokud pacient užívá v indikovaných případech kyselinu acetylsalicylovou v dávce 100 mg, terapii neměnit a edukovat pacienta).

Klinicky významné lékové interakce (ostatní):

- Třezalka tečkovaná (silný induktor CYP3A4) – souběžné podávání není doporučeno.

Ostatní klinicky relevantní lékové problémy:

- Změna antikoagulační terapie:
 - Při změně z apixabanu na jiné léčivo ze skupiny DOAC se nové léčivo podá v čase plánovaného podání apixabanu.
 - Při změně z apixabanu na LMWH se LMWH aplikuje v čase plánovaného podání apixabanu.
 - Při změně z apixabanu na warfarin je pacientovi vysazen apixaban a je aplikován LMWH v terapeutickém režimu do dosažení hodnoty INR v požadovaném rozmezí (INR > 2). Po dosažení požadovaného rozmezí INR pacient užívá dále pouze warfarin.
 - Při změně z LMWH na apixaban je apixaban podán v čase plánované aplikace LMWH.
 - Při změně z warfarinu na apixaban je pacientovi podáván apixaban až po vyklesání hodnoty INR ≤ 2.

Specifika použití v těhotenství a při kojení:

- Pro nedostatek údajů se použití apixabanu u těhotných a kojících žen nedoporučuje.

Specifika použití u dětí a seniorů:

- U pacientů do 18 let nejsou k dispozici dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby.
- Vyšší věk u seniorů může zvýšit riziko krvácení.
- Hmotnost < 60 kg může zvýšit riziko krvácení.
- U seniorů může zvýšit riziko krvácení také fragilita pacienta a renální insuficience (úprava dávky apixabanu dle kritérií a indikace).

Generická substituce:

- Generické léčivé přípravky nejsou na trhu přítomné, proto není nyní generická substituce možná. Vzhledem k nízkému terapeutickému indexu apixabanu však nebude plošná generická substituce vhodná.

Výběr literatury:

- Apixaban: Drug information. UpToDate. [cit. 2022] Dostupné z: [https://www.uptodate.com/], předplacený přístup
- Čihák et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2018, 60(4): e421–e447
- Fiala et al. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní 2020. Cor et Vasa 2021, 63(2): 135–161
- Lawrence et al. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects, UpToDate. [cit. 2022] Dostupné z: [https://www.uptodate.com], předplacený přístup
- Rokyta et al. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor et Vasa 2020, 62(2): 154–182

Poznámka:

Jedná se o kompilát dostupných recentních relevantních informací z kvalitních informačních zdrojů (nikoli pouze informace uvedené v SmPC). Text byl vypracován podle nejlepšího vědomí a svědomí autorů a oponentů.

Verze: 02

Datum poslední revize: 2. 5. 2022