

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului (consultați paragraful privind raportarea reacțiilor adverse de la sfârșitul acestui ghid).

ELIQUIS (apixaban)

Ghidul medicului prescriptor

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) ELIQUIS. Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să consultați RCP-ul.

Acest material educațional reprezintă o măsură suplimentară de reducere la minimum a riscului de apariție a sângerării asociată cu utilizarea ELIQUIS, prevăzută în Planul de management al riscului.



Bristol Myers Squibb™



Eliquis®
apixaban

Versiune aprobată de ANMDMR în august 2021

Data aprobării interne: iunie 2021

Numărul aprobării locale: 10848E

Cuprins

Cardul de avertizare al pacientului	3
Indicație terapeutică: Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc	
Recomandări privind administrarea	4
Reducerea dozei	4
Omiterea administrării unei doze	5
Pacienți cu insuficiență renală	5
Pacienți cu insuficiență hepatică	5
Pacienți supuși ablației prin cateter	5
Pacienți supuși procedurii de cardioversie	5
Indicație terapeutică: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți	
Recomandări privind administrarea	7
Omiterea administrării unei doze	8
Pacienți cu insuficiență renală	8
Pacienți cu insuficiență hepatică	9
Pacienții cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară	9
Pacienții cu neoplasm malign în evoluție	9
Indicație terapeutică: Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	
Recomandări privind administrarea	10
Omiterea administrării unei doze	10
Pacienți cu insuficiență renală	10
Pacienți cu insuficiență hepatică	10
Schimbarea tratamentului la și de la ELIQUIS	12
Grupe de pacienți care prezintă risc potențial mai mare de sângerare	12
Intervenții chirurgicale și proceduri invazive	16
Întreruperea temporară a tratamentului	17
Anestezia sau puncția spinală/epidurală	17
Abordarea terapeutică a cazurilor de supradozaj și hemoragiilor	18
Utilizarea testelor de coagulare	18
Apel la raportarea de reacții adverse	20
Referințe	21

Cardul de avertizare al pacientului

Un card de avertizare al pacientului trebuie înmânat fiecărui pacient căruia i se prescrie Eliquis 2,5 mg sau 5 mg; totodată, acestuia i se vor explica importanța și consecințele terapiei anticoagulante. Cardul de avertizare al pacientului este inclus în interiorul ambalajelor de Eliquis 2,5 mg și 5 mg, împreună cu prospectul.

În mod specific, medicul va discuta cu pacienții despre importanța respectării tratamentului, despre semnele sau simptomele de sângerare și despre momentul în care să solicite asistență unui profesionist din domeniul sănătății.

Acest card de avertizare al pacientului oferă informații profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la tratamentul anticoagulant și conține informații importante de contact, utile în situații de urgență.

Pacientul trebuie sfătuit să poarte în permanență asupra sa cardul de avertizare al pacientului și să-l arate oricărui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie să li se reamintească, de asemenea, despre necesitatea de a informa profesioniștii din domeniul sănătății că ei urmează tratament cu Eliquis, în cazul în care este necesar să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive.


Indicație terapeutică: Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc^{1,2}

Factorii de risc pentru producerea unui accident vascular cerebral la pacienții cu FANV includ accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente, vârsta ≥ 75 de ani, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și insuficiența cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

Recomandări privind administrarea

Doza recomandată de ELIQUIS este de 5 mg, administrată oral, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente. Tratamentul trebuie continuat pe termen lung (Figura 1).

Figura 1

 DIMINEAȚA	 SEARA
 ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg

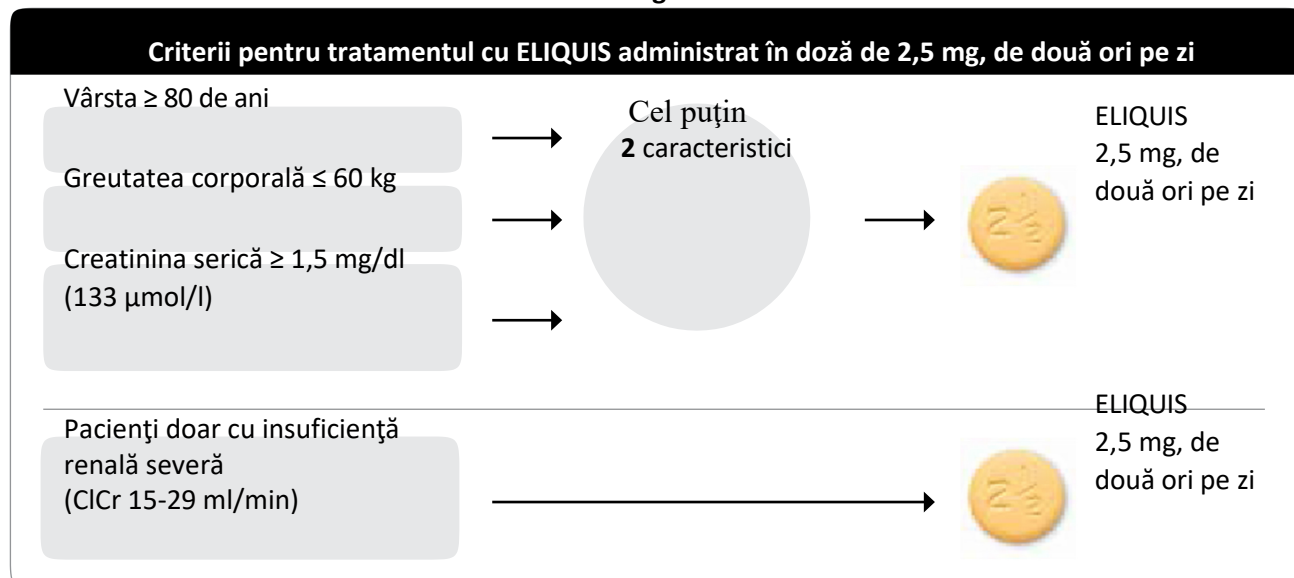
În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5%, în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Eliquis zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Reducerea dozei

La pacienții cu cel puțin două dintre următoarele caracteristici: vârsta ≥ 80 de ani, greutatea corporală ≤ 60 kg sau creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l), doza recomandată de Eliquis este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi (Figura 2).

De asemenea, pacienților cu insuficiență renală severă care reprezintă un criteriu de excludere [clearance-ul creatininei (ClCr) 15–29 ml/min] trebuie să li se administreze Eliquis 2,5 mg, de două ori pe zi (Figura 2).

Figura 2



Omiterea administrării unei doze

Dacă se omite administrarea unei doze, pacientul va trebui să ia ELIQUIS imediat și apoi să continue cu administrarea uzuală, de două ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Pacienți dializați	Nu se recomandă
Insuficiență renală (ClCr < 15 ml/min)	Nu se recomandă
Insuficiență renală severă (ClCr 15-29 ml/min)	Reducerea dozei la 2,5 mg, de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51-80 ml/min) sau moderată (ClCr 30-50 ml/min)	5 mg, de două ori pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei, cu excepția cazului în care pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei la 2,5 mg, de două ori pe zi, în funcție de vârstă, greutate corporală și/sau valoarea creatininei serice (vezi secțiunea referitoare la doze)

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Tratamentul este contraindicat
Insuficiență hepatică severă	Nu se recomandă
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa Child Pugh A sau B)	Se recomandă utilizarea cu precauție Nu este necesară ajustarea dozelor

Înainte de inițierea tratamentului cu ELIQUIS, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT)/aspartat aminotransferază (AST) >2 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5$ x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, ELIQUIS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Pacienți supuși ablației prin cateter

Tratamentul cu Eliquis poate fi continuat la pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

Pacienți supuși procedurii de cardioversie

Tratamentul cu ELIQUIS poate fi început sau continuat la pacienții cu FANV care pot necesita cardioversie.

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulate, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb

al atriului stâng utilizând o abordare ghidată imagistic [de exemplu, ecocardiografie transesofagiană (ETE) sau scanare prin tomografie computerizată (CT)] înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale stabilite. Pentru pacienții la care a fost detectat un tromb intracardiac în prealabil, trebuie urmate îndrumări medicale stabilite înainte de cardioversie.

Status pacient	Pacientul se califică pentru reducerea dozei?	Regim de doze
Inițierea tratamentului cu Eliquis	Nu	5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2 zile și jumătate (5 doze individuale) înainte de cardioversie
	Da	2,5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2 zile și jumătate (5 doze individuale) înainte de cardioversie
Timp insuficient până la cardioversie pentru a putea fi administrate 5 doze de ELIQUIS	Nu	Doză de încărcare de 10 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, urmată de 5 mg de două ori pe zi
	Da	Doză de încărcare de 5 mg cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, urmată de 2,5 mg de două ori pe zi

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei, înainte de cardioversie trebuie căutată confirmarea faptului că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului anticoagulant la pacienții supuși procedurii de cardioversie trebuie să țină seama de ghidul de recomandări.

Indicație terapeutică: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți^{1,2}

Recomandări privind administrarea









Doza recomandată de ELIQUIS în tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg, pe cale orală, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente.

Conform ghidurilor medicale în vigoare, tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă în vedere factorii majori de risc temporari/reversibili (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare).

Doza recomandată de ELIQUIS pentru prevenirea TVP și EP recurente este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul în care este indicată prevenirea TVP și EP recurente, administrarea dozei de 2,5 mg, de două ori pe zi, trebuie începută după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu ELIQUIS 5 mg, de două ori pe zi, sau cu un alt anticoagulant, așa cum se indică în Figura 3.

Figura 3

MOD DE ADMINISTRARE	 DIMINEAȚA	 SEARA	DOZĂ MAXIMĂ ZILNICĂ
Tratamentul TVP acute sau EP (cel puțin 3 luni)			
Zilele 1-7: → 10 mg, de două ori pe zi	 ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg	20 mg
Începând cu ziua 8: → 5 mg, de două ori pe zi	 ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg	10 mg
Prevenirea TVP și/sau EP recurente după încheierea celor 6 luni de tratament anticoagulant			
→ 2,5 mg, de două ori pe zi	 ELIQUIS 2,5 mg	 ELIQUIS 2,5 mg	5 mg

Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5% , în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Eliquis zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Omiterea administrării unei doze

Dacă se omite administrarea unei doze, pacientul va trebui să ia ELIQUIS imediat și apoi să continue cu administrarea uzuală, de două ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Pacienți dializați	Nu se recomandă
Insuficiență renală (ClCr < 15 ml/min)	Nu se recomandă
Insuficiență renală severă (ClCr 15-29 ml/min)	Se utilizează cu precauție
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51-80 ml/min) sau moderată (ClCr 30-50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozei

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Tratamentul este contraindicat
Insuficiență hepatică severă	Nu se recomandă
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa Child Pugh A sau B)	Se recomandă utilizarea cu precauție Nu este necesară ajustarea dozelor

Înainte de inițierea tratamentului cu ELIQUIS, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice, ALT/AST >2 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5$ x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, ELIQUIS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Pacienții cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

ELIQUIS nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu EP instabili hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau embolectomie pulmonară.

Pacienții cu neoplasm malign în evoluție

Pacienți cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolie venoasă, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri.

Indicație terapeutică: Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului¹

Recomandări privind administrarea

Doza recomandată de ELIQUIS este de 2,5 mg, administrată oral, de două ori pe zi, cu apă, cu sau fără alimente. Doza inițială trebuie administrată la 12 până la 24 de ore după intervenția chirurgicală.

Medicii trebuie să aibă în vedere beneficiile potențiale ale anticoagulării timpurii pentru profilaxia ETV, dar și riscul de sângerare postoperatorie atunci când se ia decizia asupra momentului de administrare a medicamentului în cadrul acestui interval de timp.

În cazul pacienților supuși unei **intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului** durata recomandată a tratamentului este de **32 până la 38 de zile**.

În cazul pacienților supuși unei **intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului** durata recomandată a tratamentului este de **10 până la 14 zile**.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5%, în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală. Alternativ, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică. Comprimatele de Eliquis zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

Omiterea administrării unei doze

Dacă se omite administrarea unei doze, pacientul va trebui să ia ELIQUIS imediat și apoi să continue cu administrarea uzuală, de două ori pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiență renală	
Pacienți dializați	Nu se recomandă
Insuficiență renală (ClCr < 15 ml/min)	Nu se recomandă
Insuficiență renală severă (ClCr 15-29 ml/min)	Se utilizează cu precauție
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51-80 ml/min) sau moderată (ClCr 30-50 ml/min)	Nu este necesară ajustarea dozelor

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	
Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Tratamentul este contraindicat
Insuficiență hepatică severă	Nu se recomandă

Insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa Child Pugh A sau B)	Se recomandă utilizarea cu precauție Nu este necesară ajustarea dozelor
--	--

Înainte de inițierea tratamentului cu ELIQUIS, trebuie efectuate testele funcției hepatice. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice, ALT/AST >2 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5$ x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, ELIQUIS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Schimbarea tratamentului la și de la ELIQUIS^{1,2}

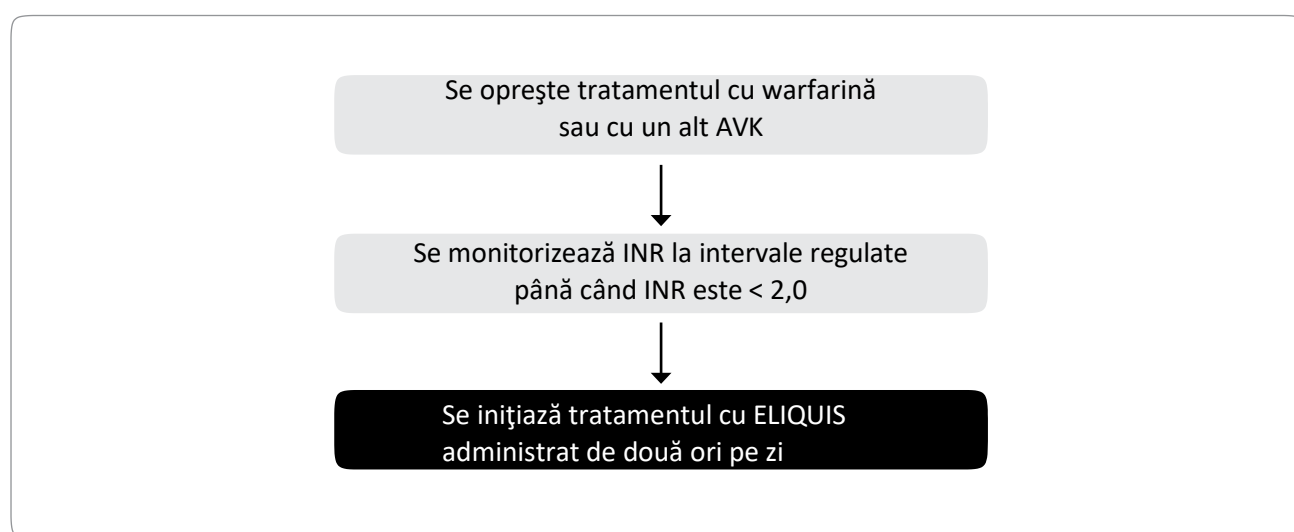
Schimbarea tratamentului de la anticoagulate parenterale la ELIQUIS (și invers) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la ELIQUIS

La trecerea pacienților de la tratamentul cu AVK la ELIQUIS, se oprește tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și se inițiază tratamentul cu ELIQUIS atunci când valoarea INR (*international normalized ratio*) este < 2,0 (Figura 4).

Figura 4



Schimbarea tratamentului de la ELIQUIS la AVK

La trecerea pacienților de la tratamentul cu ELIQUIS la tratamentul cu AVK, se continuă administrarea ELIQUIS pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu ELIQUIS și cu AVK, se măsoară valoarea INR înainte de următoarea doză programată de ELIQUIS. Se continuă administrarea concomitentă a tratamentului cu ELIQUIS și cu AVK până când valoarea INR este $\geq 2,0$.

Grupe de pacienți care prezintă risc potențial mai mare de sângerare^{1,2}

Câteva subgrupe de pacienți prezintă risc de sângerare crescut și trebuie **monitorizate atent** pentru depistarea semnelor și simptomelor complicațiilor hemoragice. ELIQUIS trebuie utilizat **cu precauție** în afecțiuni cu risc hemoragic crescut. Administrarea ELIQUIS trebuie **întreruptă** dacă apare o hemoragie severă.

Leziune sau afecțiune asociată cu risc semnificativ de sângerare majoră

<p>Aceasta include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sângerare activă semnificativă clinic • Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic • Ulcer gastro-intestinal prezent sau recent • Prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare • Traumatisme recente cerebrale sau medulare • Intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologică • Hemoragie intracraniană recentă • Varice esofagiene, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale, cunoscute sau suspectate 	<p>Situații în care ELIQUIS este contraindicat.</p>
---	--

Interacțiuni cu alte medicamente care afectează hemostaza

<p>Anticoagulante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (de exemplu, enoxaparină, dalteparină), derivate de heparină (de exemplu, fondaparinux) • Anticoagulante orale, de exemplu, warfarină, rivaroxaban, dabigatran 	<p>Din cauza riscului crescut de sângerare, tratamentul concomitent cu ELIQUIS și orice alt medicament anticoagulant este contraindicat, cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, când se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.</p>
<p>Medicamente antiplachetare</p>	<p>Utilizarea concomitentă a ELIQUIS cu medicamente antiplachetare crește riscul de sângerare. ELIQUIS trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și/sau inhibitori P2Y₁₂ (de exemplu, clopidogrel). Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Eliquis.</p>

Factori care pot crește expunerea la ELIQUIS/concentrațiile plasmatice de ELIQUIS

Insuficiență renală	<p><i>Vezi secțiunile privind pacienții cu insuficiență renală de la Recomandări privind administrarea, pentru fiecare indicație în parte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu valori ale ClCr <15 ml/min sau la pacienții dializați Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată <p>Pacienți cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienților cu insuficiență renală severă (ClCr 15–29 ml/min) trebuie să li se administreze doza mai mică de ELIQUIS, de 2,5 mg, de două ori pe zi Pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de ELIQUIS, de 2,5 mg, de două ori pe zi
Vârstnici	<ul style="list-style-type: none"> Nu este necesară ajustarea dozei <p>Pacienți cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> Nu este necesară ajustarea dozei cu excepția situațiilor în care coexistă și alți factori
Greutatea corporală mică ≤ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> Nu este necesară ajustarea dozei <p>Pacienți cu FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> Nu este necesară ajustarea dozei cu excepția situațiilor în care coexistă și alți factori
Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și gp-P	<ul style="list-style-type: none"> Utilizarea ELIQUIS nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu, de exemplu, antimicotice azolice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).

Utilizarea concomitentă cu medicamente care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și gp-P	<ul style="list-style-type: none"> Nu este necesară ajustarea dozei de ELIQUIS în cazul administrării concomitente cu medicamente, precum amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină și verapamil
--	--

Factori care pot scădea expunerea la ELIQUIS/concentrațiile plasmatice de ELIQUIS	
Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P	<ul style="list-style-type: none"> Utilizarea concomitentă a ELIQUIS cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la ELIQUIS și trebuie utilizat cu precauție <p>Tratamentul TVP sau EP</p> <ul style="list-style-type: none"> ELIQUIS nu trebuie utilizat

Intervenții chirurgicale și proceduri invazive^{1,2,3}

Elquis trebuie întrerupt înainte de o intervenție chirurgicală elective sau înainte de proceduri invazive (excluzând cardioversie sau ablație prin cateter) cu risc de sângerare (vezi tabelul de mai jos).

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul de sângerare crescut. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

În cazul în care un pacient tratat cu ELQUIS necesită efectuarea unei proceduri elective, cum este o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă asociată cu un risc de sângerare crescut, administrarea ELQUIS trebuie întreruptă pentru o perioadă suficientă de timp înainte efectuării procedurii pentru reducerea riscului de sângerare asociat tratamentului anticoagulant. Timpul de înjumătățire plasmatică al ELQUIS este de aproximativ 12 ore. Ținând cont de faptul că ELQUIS este un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea anticoagulantă a acestuia se va diminua în interval de 24 – 48 de ore de la administrarea ultimei doze.

Întreruperea tratamentului cu ELQUIS înainte unei intervenții chirurgicale elective	
Risc de sângerare scăzut (include intervenții în care sângerarea, dacă apare, va fi minimă, nu va fi critică din punct de vedere al localizării și/sau va fi ușor de controlat prin manevre simple de hemostază mecanică)	Cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală elective sau de procedura invazivă
Risc de sângerare moderat sau crescut (inclusiv intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângeri semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil)	Cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală elective sau înainte de procedura invazivă

Întreruperea temporară^{1,2}

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a ELIQUIS, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive, expune pacienții la risc de tromboză crescut. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu ELIQUIS trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil cu condiția ca starea clinică să o permită și după ce s-a restabilit o hemostază adecvată.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală¹

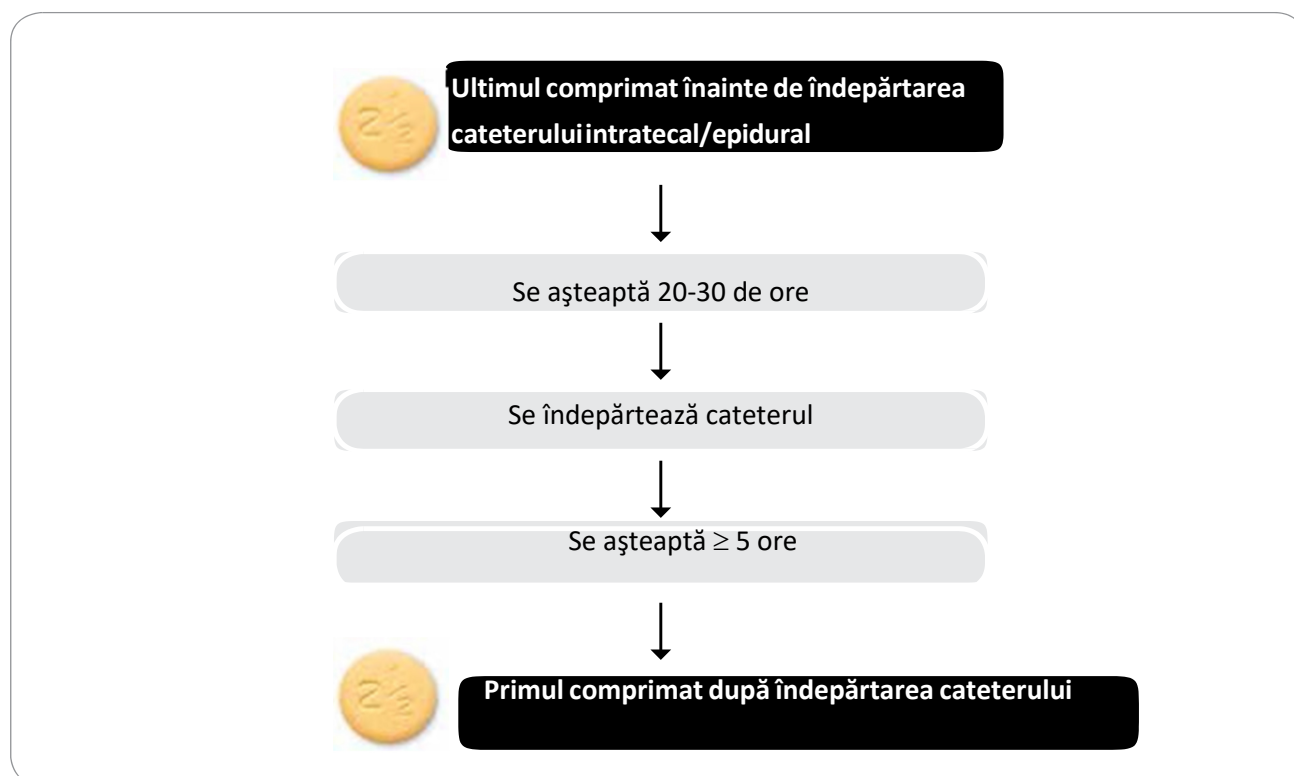
Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. După intervenția chirurgicală, cateterele epidurale sau intratecale trebuie îndepărtate cu **cel puțin 5 ore** înainte de administrarea primei doze de ELIQUIS.

Ghid pentru utilizarea ELIQUIS la pacienții care au montat catetere epidurale sau intratecale

Nu există experiență clinică privind utilizarea ELIQUIS și montarea cateterele intratecale sau epidurale. În cazul în care există o asemenea necesitate și în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale ELIQUIS, trebuie să existe un interval de **20-30 de ore** (adică de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de ELIQUIS și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de ELIQUIS poate fi administrată la **cel puțin 5 ore** după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor anticoagulantelor, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, se recomandă precauție maximă atunci când ELIQUIS se utilizează în prezența blocului neuroaxial (Figura 5).

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, amorțeală sau stare de slăbiciune a picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare.

Figura 5



Abordarea terapeutică a cazurilor de supradozaj și hemoragiilor^{1,2}

Supradozajul cu ELIQUIS poate determina creșterea riscului de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu, hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui agent de inversare pentru inhibitorii factorului Xa.

În studiile clinice controlate, administrarea orală de ELIQUIS la subiecți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg, de două ori pe zi, timp de 7 zile sau 50 mg, o dată pe zi, timp de 3 zile) nu a determinat reacții adverse relevante din punct de vedere clinic.

La subiecții sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de ELIQUIS a redus valoarea medie a ASC cu 50%, respectiv 27% și nu a avut impact asupra C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a scăzut de la 13,4 ore la administrarea izolată a ELIQUIS la 5,3 ore, respectiv 4,9 ore la administrarea de cărbune activat la 2, respectiv 6 ore după ELIQUIS. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în managementul supradozajului cu ELIQUIS sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

Pentru situațiile când este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau sângerarea este necontrolată, este disponibil un agent de inversare pentru inhibitorii factorului Xa. Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale Eliquis, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat Eliquis. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți care primesc apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

În caz de sângerări majore, trebuie luată în considerare consultarea unui expert în coagulare, în funcție de disponibilitatea locală.

Hemodializa a scăzut ASC cu 14% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal, atunci când s-a administrat oral o singură doză de ELIQUIS 5 mg. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficace de gestionare a supradozajului cu ELIQUIS.

Utilizarea testelor de coagulare^{1,2}

Tratamentul cu ELIQUIS nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii. Cu toate acestea, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la ELIQUIS poate ajuta la luarea unei decizii clinice informate, de exemplu, în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență.

Timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)

Modificările observate la aceste teste de coagulare, la doze terapeutice așteptate, sunt mici și au o variabilitate mare. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale ELIQUIS. La testul de generare a trombinei, ELIQUIS a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Testele anti-factor Xa

ELIQUIS demonstrează, de asemenea, activitate anti-factor Xa evidențiată prin reducerea activității enzimatică a factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-factor Xa; cu toate acestea, rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom pentru heparină.

Activitatea anti-factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate cu concentrațiile plasmatice ale ELIQUIS, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru ELIQUIS. Relația dintre concentrația plasmatică a ELIQUIS și activitatea anti-factor Xa este aproximativ liniară într-un interval larg de doze de ELIQUIS.

Tabelul 1 prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație. La pacienții tratați cu ELIQUIS pentru prevenirea ETV după intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,6 ori a concentrațiilor maxime până la concentrațiile minime. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu ELIQUIS pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor maxime până la concentrațiile minime. La pacienții tratați cu ELIQUIS pentru tratamentul TVP și EP sau prevenirea TVP și EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor maxime până la concentrațiile minime.

Tabelul 1

Expunerea estimată la ELIQUIS la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa				
	ELIQUIS C _{max} (ng/ml)	ELIQUIS C _{max} (ng/ml)	ELIQUIS activitate maximă anti-factor Xa (UI/ml)	ELIQUIS activitate minimă anti-factor Xa (UI/ml)
	Mediana [a 5-a, a 95-a percentilă]			
Prevenirea ETV: intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului				
2,5 mg, de două ori pe zi	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice: FANV				
2,5 mg, de două ori pe zi*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg, de două ori pe zi	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente				
2,5 mg, de două ori pe zi	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg, de două ori pe zi	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg, de două ori pe zi	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Doza ajustată a populației în funcție de prezența a cel puțin 2 din cele 3 criterii de reducere a dozei, așa cum se arată în Figura 2.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Eliquis, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

<https://adr.anm.ro/>

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța în România a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Pfizer România S.R.L.

Willbrook Platinum Business and Convention Center

Șos. București-Ploiești 172-176, Clădirea B, et. 5, sect. 1, 013686-București,

e-mail: ROU.AEReporting@pfizer.com

Tel: +40.21.207.2800

Fax: +40.21.207.2806

Referințe

1. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Rezumatul caracteristicilor produsului ELIQUIS 2,5 mg comprimate filmate.
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Rezumatul caracteristicilor produsului ELIQUIS 5 mg comprimate filmate.
3. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.

Versiune aprobată de ANMDMR în august 2021

Data aprobării interne: iunie 2021