

Vodič za propisivača ELIQUIS (apiksaban)

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Eliquis u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- **Detalji o populacijama bolesnika koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja**
- **Preporučene doze i smjernice za doziranje za različite indikacije**
- **Preporuke za prilagodbu doze u rizičnim populacijama, uključujući bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre**
- **Smjernice za prebacivanje na liječenje ili s liječenja lijekom Eliquis**
- **Smjernice u slučaju kirurških zahvata ili invazivnih postupaka te privremenog prekida liječenja**
- **Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja**
- **Uporaba testova koagulacije i njihova interpretacija**
- **Informaciju o tome da svi bolesnici moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i da ih se mora posavjetovati o:**
 - **Znakovima i simptomima krvarenja te kada moraju potražiti pomoć zdravstvenog radnika**
 - **Važnosti pridržavanja plana liječenja**
 - **Nužnosti da sa sobom uvijek nose Karticu s upozorenjima za bolesnika**
 - **Potrebi da obavijeste liječnika da uzimaju Eliquis ako se moraju podvrgnuti bilo kakvom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.**

Svrha ovog edukacijskog materijala je smanjiti rizik od krvarenja povezan s uzimanjem lijeka ELIQUIS i pružiti zdravstvenim radnicima smjernice za upravljanje tim rizikom.

Sadržaj

Kartica s upozorenjima za bolesnika	5
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAFA) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika	
Preporuke za doziranje	6
Smanjenje doze	6
Propuštena doza	7
Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije	7
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije	8
Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji.....	8
Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji.....	8
Terapijska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih	
Preporuke za doziranje	10
Propuštena doza	11
Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije	12
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije	12
Hemodinamski nestabilni bolesnici s PE ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija	13
Bolesnici s aktivnim rakom	13
Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena	
Preporuke za doziranje	14
Propuštena doza	14
Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije	15
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije	15
Prelazak na liječenje ili s liječenja lijekom ELIQUIS	16
Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja	17

Kirurški zahvati i invazivni postupci	21
Privremeni prekid liječenja	21
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija	22
Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja	23
Uporaba koagulacijskih testova	23
Prijavljivanje nuspojava	25

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svaki bolesnik kojemu je propisan lijek ELIQUIS 2,5 mg ili 5 mg mora dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i moraju mu se objasniti važnost i posljedice antikoagulacijske terapije. Kartica s upozorenjima za bolesnika uključena je unutar pakiranja lijeka ELIQUIS 2,5 mg i 5 mg zajedno s uputom o lijeku.

Ova Kartica s upozorenjima za bolesnika pruža informaciju o antikoagulacijskoj terapiji zdravstvenim radnicima i sadrži važne kontakt podatke za hitne slučajeve.

Posebice, propisivač treba porazgovarati s bolesnicima o važnosti pridržavanja plana liječenja, znakovima ili simptomima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika.

Bolesnicima treba savjetovati da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i pokažu je svakom zdravstvenom radniku. Također ih treba podsjetiti da obavijeste zdravstvene radnike da uzimaju ELIQUIS ako se moraju podvrgnuti kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

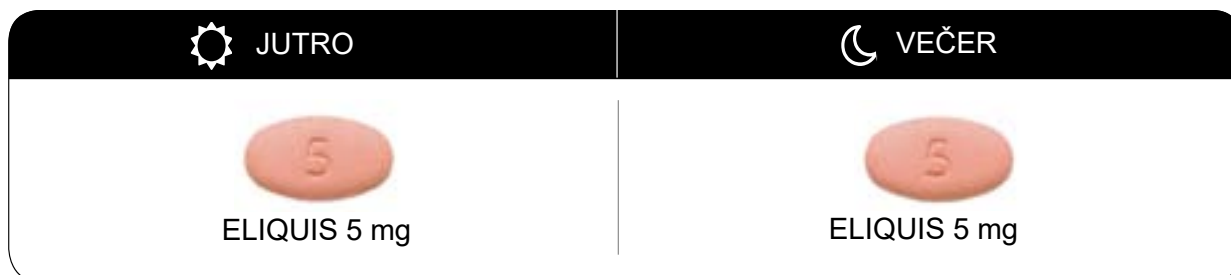
Terapijska indikacija: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVA) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika

Čimbenici rizika za moždani udar i NVA uključuju pretrpljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku, dob ≥ 75 godina, hipertenziju, šećernu bolest, simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija $\geq II$).

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka ELIQUIS je 5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje. Liječenje mora biti dugotrajno (Slika 1).

Slika 1



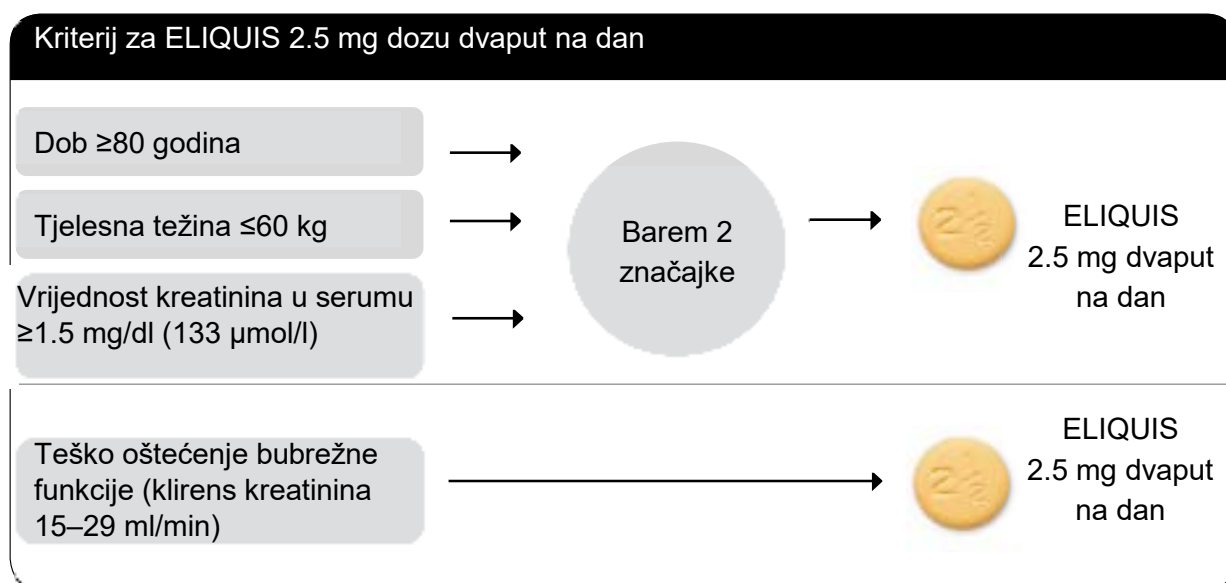
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete ELIQUIS stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Smanjenje doze

Preporučena doza lijeka ELIQUIS je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu ≥ 1.5 mg/dl (133 μ mol/l) (Slika 2).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) također trebaju uzeti ELIQUIS 2,5 mg dvaput na dan (Slika 2).

Slika 2



Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti ELIQUIS i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije	
Dijaliza	Ne preporučuje se
Zatajenje bubrega (klirens kreatinina < 15 ml/min)	Ne preporučuje se
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	Smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan
Blago (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije	5 mg dvaput na dan. Nije potrebno prilagođavati dozu osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan ovisno o dobi, tjelesnoj težini i/ili vrijednosti kreatinina u serumu (<i>pogledati odjeljak za doziranje</i>)

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije	
Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindiciran
Teško oštećenje jetre	Ne preporučuje se
Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)	Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji ELIQUIS treba primjenjivati uz oprez.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji

Primjena lijeka ELIQUIS može se nastaviti u bolesnika dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrijsku.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Primjena lijeka ELIQUIS može se započeti ili nastaviti u bolesnika s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama. U bolesnika s prethodno utvrđenim intrakardijalnim trombom, prije kardioverzije potrebno se pridržavati važećih medicinskih smjernica.

Status bolesnika	Bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze?	Režim doziranja
Započinjanje liječenja lijekom ELIQUIS	Ne	5 mg lijeka ELIQUIS dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije postupka kardioverzije
	Da	2,5 mg lijeka ELIQUIS dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije postupka kardioverzije
Kardioverziju je nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza lijeka ELIQUIS	Ne	Udarna doza od 10 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 5 mg dvaput na dan
	Da	Udarna doza od 5 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 2,5 mg dvaput na dan

U svih bolesnika koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je bolesnik uzeo ELIQUIS kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapijska indikacija: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka ELIQUIS u liječenju akutne DVT i u liječenju PE je 10 mg peroralno dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje.

U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza lijeka ELIQUIS u prevenciji ponavljajućih DVT i PE je 2,5 mg peroralno dvaput na dan, s vodom, s hranom ili bez nje.

Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT i PE, treba započeti s dozom od 2,5 mg peroralno dvaput na dan, nakon završetka 6-mjesečnog liječenja lijekom ELIQUIS u dozi od 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulansom, kao što je navedeno na Slici 3.

Slika 3

REŽIM DOZIRANJA	 JUTRO	 VEČER	DNEVNA DOZA
Liječenje akutne DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca)			
Dan 1-7: 10 mg dvaput na dan →	 ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg	20 mg
Dan 8 nadalje: 5 mg dvaput na dan →	 ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg	10 mg
Prevenција ponavljajućih DVT i/ili PE nakon završetka 6-mjesečnog liječenja antikoagulansom			
2,5 mg dvaput na dan →	 ELIQUIS 2,5 mg	 ELIQUIS 2,5 mg	5 mg

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke, te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete ELIQUIS stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti ELIQUIS i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije	
Dijaliza	Ne preporučuje se
Zatajenje bubrega (klirens kreatinina < 15 ml/min)	Ne preporučuje se
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	Primjenjivati uz oprez
Blago (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije	Nije potrebno prilagođavati dozu

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije	
Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindiciran
Teško oštećenje jetrene funkcije	Ne preporučuje se
Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)	Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji ELIQUIS treba primjenjivati uz oprez.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

ELIQUIS se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija.

Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT ili PE u bolesnika koji boluju od raka.

Terapijska indikacija: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Preporuke za doziranje

Preporučena doza lijeka ELIQUIS je 2,5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata.

Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka, unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata.

U bolesnika podvrgnutih **kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka** preporučeno trajanje liječenja je **32 do 38 dana**.

U bolesnika podvrgnutih **kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena** preporučeno trajanje liječenja je **10 do 14 dana**.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete ELIQUIS stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik mora odmah uzeti ELIQUIS i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije	
Dijaliza	Ne preporučuje se
Zatajenje bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min)	Ne preporučuje se
Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min)	Primjenjivati uz oprez
Blago (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije	Nije potrebno prilagođavati dozu

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije	
Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja	Kontraindiciran
Teško oštećenje jetrene funkcije	Ne preporučuje se
Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)	Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji ELIQUIS treba primjenjivati uz oprez.

Prelazak na liječenje ili s liječenja lijekom ELIQUIS

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na ELIQUIS (i obrnuto) može se izvršiti kod primjene sljedeće doze po rasporedu.

Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak s terapije antagonistom vitamina K na ELIQUIS

Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na ELIQUIS, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu lijeka ELIQUIS kad međunarodni normalizirani omjer (engl. international normalised ratio, INR) bude $< 2,0$ (Slika 4).

Slika 4



Prelazak s lijeka ELIQUIS na terapiju antagonistom vitamina K

Tijekom prelaska s lijeka ELIQUIS na liječenje antagonistom vitamina K, treba nastaviti primjenjivati ELIQUIS još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka ELIQUIS i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka ELIQUIS. Istodobnu primjenu lijeka ELIQUIS i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja

Nekoliko je podskupina bolesnika izloženo povećanom riziku od krvarenja te ih je potrebno **pomno motriti** kako bi se uočili znakovi i simptomi komplikacija krvarenja. ELIQUIS se preporučuje primjenjivati **uz oprez** kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena lijeka ELIQUIS mora se **prekinuti** ako nastupi ozbiljno krvarenje.

Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje	
<p>Ovo uključuje:</p> <ul style="list-style-type: none">• aktivno, klinički značajno krvarenje• bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja• sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju• prisutnost malignih novotvorina kod kojih postoji veliki rizik od krvarenja• nedavne ozljede mozga ili kralježnice• nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima• nedavno intrakranijalno krvarenje• utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila	Primjena lijeka ELIQUIS je kontraindicirana .

Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu	
<p>Antikoagulansi</p> <ul style="list-style-type: none">• nefrakcionirani heparin (UFH), heparini niske molekulske težine (npr. enoksaparin, dalteparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks)• oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)	Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje lijekom ELIQUIS i bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano , osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije, kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske.

Inhibitori agregacije trombocita	<p>Istodobna primjena lijeka ELIQUIS s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja.</p> <p>Potreban je oprez kod istodobne primjene lijeka Eliquis sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI)/inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) i/ili inhibitorima receptora P2Y12 (npr.klopidogrel).</p> <p>Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s lijekom Eliquis.</p>
---	--

Faktori koji mogu povećati izloženost lijeku / povećati razine lijeka u plazmi

Oštećenje bubrežne funkcije	<p><i>Vidjeti dijelove o bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije pod preporukama za doziranje za svaku indikaciju posebno.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne preporučuje se primjena u bolesnika čiji je klirens kreatinina <15 ml/min niti u bolesnika na dijalizi. • Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. <p>Bolesnici s NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) trebaju primiti manju dozu lijeka ELIQUIS od 2,5 mg dvaput na dan. • Bolesnici koji imaju vrijednost kreatinina u serumu ≥ 1.5 mg/dl (133 μmol/l), dob ≥ 80 godina ili tjelesnu težinu ≤ 60 kg trebaju primiti manju dozu lijeka ELIQUIS od 2,5 mg dvaput na dan.
Starije osobe	<ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebna prilagodba doze. <p>Bolesnici s NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji s ostalim faktorima.
Niska tjelesna težina ≤ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu. <p>Bolesnici s NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji s ostalim faktorima.
Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp-a	<ul style="list-style-type: none"> • ELIQUIS se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju azolnim antimikoticima (npr. ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom i posakonazolom) i inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavinom).
Istodobna primjena s manje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a	<ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ELIQUIS kad se primjenjuje istodobno s amiodaronom, klaritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, naproksenom, kinidinom i verapamilom.

Faktori koji mogu smanjiti izloženost lijeku / sniziti razine lijeka u plazmi

Istodobna primjena sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a

- Istodobna primjena lijeka ELIQUIS sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~ 50% i treba se primjenjivati uz oprez.

Liječenje DVT-a i PE-a

- ELIQUIS se ne preporučuje.

Kirurški zahvati i invazivni postupci

ELIQUIS treba prestati primjenjivati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka (osim kardioverzije ili kateterske ablacije) kod kojih postoji rizik od krvarenja (*vidjeti tablicu dolje*).

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećan rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

U slučaju da je bolesniku koji se liječi lijekom ELIQUIS potreban elektivan kirurški zahvat, poput operacije ili invazivnog postupka povezanog s povećanim rizikom od krvarenja, primjenu lijeka ELIQUIS treba prekinuti dovoljno rano prije postupka kako bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog s antikoagulansima. Poluvijek lijeka ELIQUIS iznosi približno 12 sati. S obzirom na to da je ELIQUIS reverzibilan inhibitor faktora Xa, njegovo bi antikoagulacijsko djelovanje trebalo prestati unutar 24-48 sati nakon posljednje primijenjene doze.

Prekid primjene lijeka ELIQUIS prije elektivnog kirurškog zahvata/invazivnog postupka	
Malen rizik od krvarenja (uključuje intervencije kod kojih će krvarenje, ako nastupi, biti minimalno, neće biti na kritičnom mjestu i/ili će se moći lako kontrolirati jednostavnom mehaničkom hemostazom)	Barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka.
Umjeren ili visok rizik od krvarenja (uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv)	Barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka.

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući ELIQUIS, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija lijekom ELIQUIS mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće, pod uvjetom da klinička situacija to dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kad se u bolesnika liječenih antitrombocitima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Nakon operacije, trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti **barem 5 sati** prije primjene prve doze lijeka ELIQUIS.

Vodič za primjenu lijeka ELIQUIS kod bolesnika s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterom

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka ELIQUIS u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava lijeka ELIQUIS, između posljednje doze lijeka ELIQUIS i uklanjanja katetera treba proći **20-30 sati** (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza lijeka ELIQUIS smije se dati **najranije 5 sati** nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulansa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene lijeka ELIQUIS uz neuroaksijalnu blokadu (Slika 5).

Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebne su hitna dijagnostička obrada i liječenje.

Slika 5



Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja

Predožiranje lijekom ELIQUIS može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze ili transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijek ELIQUIS, primijenjen peroralno zdravim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze lijeka ELIQUIS od 20 mg smanjila je prosječni AUC apiksabana za 50%, odnosno 27% i nije utjecala na C_{max} . Prosječni poluvijek lijeka ELIQUIS smanjio se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon lijeka ELIQUIS, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon lijeka ELIQUIS. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u liječenju predožiranja lijekom ELIQUIS ili kod nehotičnog uzimanja lijeka.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa dostupan je za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život. Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka lijeka ELIQUIS, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile ELIQUIS. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju ELIQUIS. Može se razmotriti višekratno doziranje i titiranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14% u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predožiranja lijekom ELIQUIS.

Uporaba koagulacijskih testova

Kod liječenja lijekom ELIQUIS nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti. Ipak, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti lijeku ELIQUIS može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predožiranja ili hitnih kirurških zahvata.

Protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)

Promjene uočene u tim testovima zgrušavanja kod primjene uobičajene terapijske doze su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka lijeka ELIQUIS.

U testu stvaranja trombina, ELIQUIS je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Testovi anti-FXa aktivnosti

Apiksaban također pokazuje anti-FXa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-FXa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom Heparin kromogeni test. Anti-FXa aktivnost blisko je i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana.

Tablica 1 pokazuje predviđenu izloženost i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za prevenciju VTE nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,6 puta. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DVT i PE ili prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

Tablica 1

Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost				
	Apiksaban C_{max} (ng/ml)	Apiksaban C_{min} (ng/ml)	Najviša anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)	Najniža anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)
Medijan [5., 95. percentil]				
Prevencija VTE: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena ili kuka				
2,5 mg dvaput na dan	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF				
2,5 mg dvaput na dan*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvaput na dan	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE				
2,5 mg dvaput na dan	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvaput na dan	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvaput na dan	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze kao što je prikazano u Tablici 2

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Datum internog odobrenja: 12.07.2021



Eliquis[®]
apixaban