

# Edukační materiál

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. To umožní nepřetržité sledování poměru bezpečnosti/rizika léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

## **ELIQUIS (apixaban) Pokyny k preskripci**

Pokyny k preskripci neslouží jako náhrada Souhrnu údajů o přípravku Eliquis. Prosím prostudujte rovněž Souhrn údajů o přípravku Eliquis k získání kompletních informací o preskripci.

**Únor 2016**

## Obsah

<b>Informační karta pro pacienta</b> .....	<b>3</b>
<b>Terapeutická indikace: Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory</b>	
Doporučení pro dávkování .....	4
Snížení dávky .....	4
Vynechaná dávka .....	5
Pacienti s poruchou funkce ledvin .....	5
Pacienti s poruchou funkce jater .....	5
Kardioverze .....	5
Pacienti po náhradě srdeční chlopně .....	5
<b>Terapeutická indikace: Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých</b>	
Doporučení pro dávkování .....	6
Vynechaná dávka .....	7
Pacienti s poruchou funkce ledvin .....	7
Pacienti s poruchou funkce jater .....	7
Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii .....	7
Pacienti s nádorovým onemocněním .....	7
<b>Terapeutická indikace: Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu</b>	
Doporučení pro dávkování .....	8
Vynechaná dávka .....	8
Pacienti s poruchou funkce ledvin .....	8
Pacienti s poruchou funkce jater .....	8
<b>Převedení pacienta na přípravek ELIQUIS nebo z tohoto přípravku na jinou léčbu</b> .....	<b>9</b>
<b>Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení</b> .....	<b>10</b>
<b>Operace a invazivní výkony</b> .....	<b>12</b>
<b>Dočasné přerušení léčby</b> .....	<b>12</b>
<b>Spinální/epidurální anestézie nebo punkce</b> .....	<b>12</b>
<b>Zvládnutí předávkování a krvácení</b> .....	<b>13</b>
<b>Použití koagulačních testů</b> .....	<b>14</b>
<b>Hlášení nežádoucích účinků</b> .....	<b>15</b>
<b>Reference</b> .....	<b>15</b>

**Tento edukační materiál má za cíl dále přispět k minimalizaci rizika krvácení a poskytnout zdravotnickým pracovníkům informace, jak toto riziko zvládnout. Prosím prostudujte rovněž Souhrn údajů o přípravku Eliquis k získání kompletních informací o jeho bezpečném užívání.**

## Informační karta pro pacienta

Každý pacient, kterému je předepsán přípravek ELIQUIS 2,5 mg nebo 5 mg, musí obdržet informační kartu pro pacienta a má mu být vysvětlena důležitost a možné dopady antikoagulační léčby. Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku ELIQUIS 2,5 mg a 5 mg spolu s Příbalovou informací.

Zejména je nutné zdůraznit nezbytnost dodržování léčebného režimu, popsat příznaky krvácení a upozornit na to, kdy by měl vyhledat lékařskou pomoc.

Informační karta pro pacienta slouží mimo jiné k informování ošetřujících lékařů, zubních lékařů a lékárníků o jeho antikoagulační léčbě a obsahuje kontaktní údaje pro nouzové případy.

Pacient má být instruován, aby kartu nosil stále u sebe a předložil ji při každém kontaktu se zdravotnickým pracovníkem, včetně pracovníků lékáren. Pacientovi je rovněž třeba připomenout nutnost informování zdravotnických pracovníků, že užívá přípravek ELIQUIS, jestliže je u něj zvažována operace nebo invazivní zákrok.

## Terapeutická indikace: Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory<sup>1,2</sup>

Rizikové faktory cévní mozkové příhody u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) jsou následující: předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II).

### Doporučení pro dávkování

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS je 5 mg užívaných perorálně dvakrát denně. Přípravek by se měl zapíjet vodou; lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla. Léčba by měla být dlouhodobá (Obrázek 1).

Obr. 1

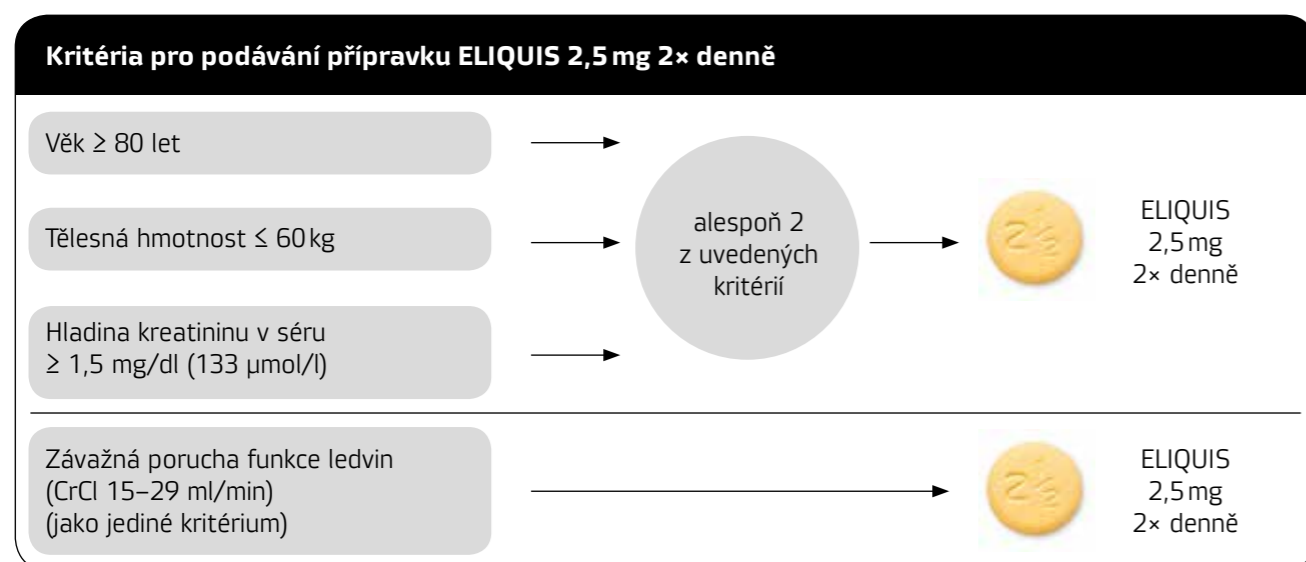


Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Eliquis rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku dextrózy ve vodě (D5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně. Případně lze tablety přípravku Eliquis rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo D5W a ihned podat nazogastrickou sondou. Rozdrčené tablety přípravku Eliquis jsou stabilní ve vodě, D5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

### Snížení dávky

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS je 2,5 mg perorálně dvakrát denně u pacientů se současným výskytem nejméně dvou z následujících kritérií: věk  $\geq 80$  let, tělesná hmotnost  $\leq 60$  kg nebo hladina kreatininu v séru  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/l) (Obrázek 2).

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 15–29 ml/min) by měli užívat přípravek ELIQUIS výhradně v dávce 2,5 mg 2 $\times$  denně perorálně.



### Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek ELIQUIS užít ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v předchozím dávkování 2 $\times$  denně.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Podávání přípravku ELIQUIS není doporučeno
Selhání ledvin (CrCl < 15 ml/min)	Podávání přípravku ELIQUIS není doporučeno
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Dávka přípravku ELIQUIS snížena na 2,5 mg 2 $\times$ denně
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Dávka 5 mg 2 $\times$ denně. Není nutná žádná úprava dávky, pokud nejsou splněna kritéria pro snížení dávkování na 2,5 mg 2 $\times$ denně (věk, tělesná hmotnost a/nebo hladina kreatininu v séru; viz Sekce snížení dávky)

### Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení	Přípravek ELIQUIS je kontraindikován
Závažná porucha funkce jater	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností. Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů, ALT/AST > 2 $\times$  ULN (horní hranice normy) nebo hladinou celkového bilirubinu v séru  $\geq 1,5$  $\times$  ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS užívat s opatrností. Před nasazením přípravku ELIQUIS by měly být provedeny laboratorní testy jaterních funkcí.

### Kardioverze (NVAF)

Pacienti podstupující kardioverzi mohou nadále užívat přípravek ELIQUIS.

### Pacienti po náhradě srdeční chlopně

Bezpečnost a účinnost přípravku ELIQUIS nebyla sledována u pacientů po náhradě srdeční chlopně a s nebo bez současné atriální fibrilace. Použití přípravku ELIQUIS se proto za těchto okolností nedoporučuje.

## Terapeutická indikace: Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých<sup>1,2</sup>



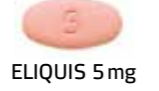
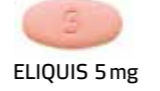


### Doporučení pro dávkování

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS pro **léčbu akutní DVT a léčbu PE** je 10 mg užívaných perorálně dvakrát denně po dobu prvních 7 dní následovně dávkou 5 mg perorálně dvakrát denně. Přípravek by se měl zapíjet vodou, lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla. Kratší trvání léčby (nejméně 3 měsíce) by mělo být dle dostupných lékařských doporučení spojeno s přechodnými rizikovými faktory (např. nedávná operace, úraz, znehybnění).

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS pro **prevenci rekurentní DVT a PE** je 2,5 mg užívaných perorálně dvakrát denně. Přípravek by se měl zapíjet vodou, lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla.

Je-li indikována prevence rekurentní DVT a PE, má se dávka 2,5 mg dvakrát denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby přípravkem ELIQUIS 5 mg dvakrát denně nebo jiným antikoagulanciem, jak ukazuje Obrázek 3 a Tabulka 1.

Obr. 3

Dávka	Ráno	Večer	Max. denní dávka
<b>Léčba akutní DVT nebo PE (po dobu nejméně 3 měsíců)</b>			
<b>1.– 7. den:</b> 10 mg 2× denně	 ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg	20 mg
<b>od 8. dne:</b> 5 mg 2× denně	 ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg	10 mg
<b>Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení šestiměsíční antikoagulační léčby</b>			
2,5 mg 2× denně	 ELIQUIS 2,5 mg	 ELIQUIS 2,5 mg	5 mg

Tabulka 1

	Rozpis dávkování	Max. denní dávka
Léčba akutní DVT nebo PE (po dobu nejméně 3 měsíců)	10 mg 2× denně po dobu prvních 7 dní	20 mg
	poté 5 mg 2× denně	10 mg
Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců antikoagulační léčby DVT nebo PE	2,5 mg 2× denně	5 mg

Celkové trvání léčby musí být upraveno individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby a rizika krvácení.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Eliquis rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku dextransu ve vodě (D5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným

protlakem a ihned podat perorálně. Případně lze tablety přípravku Eliquis rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo D5W a ihned podat nazogastrickou sondou. Rozdrčené tablety přípravku Eliquis jsou stabilní ve vodě, D5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

### Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek ELIQUIS užít ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v užívání dvakrát denně jako předtím.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Selhání ledvin (CrCl < 15 ml/min)	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

### Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení	Přípravek ELIQUIS je kontraindikován
Závažná porucha funkce jater	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST > 2× ULN) nebo hladinou celkového bilirubinu ≥ 1,5× ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS užívat s opatrností. Před nasazením přípravku ELIQUIS by měly být provedeny laboratorní testy jaterních funkcí.

### Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii

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

### Pacienti s nádorovým onemocněním

Účinnost a bezpečnost přípravku ELIQUIS v léčbě DVT, léčbě PE, a prevenci rekurentní DVT a PE u pacientů s nádorovým onemocněním nebyla stanovena.

## Terapeutická indikace: Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu<sup>1</sup>

### Doporučení pro dávkování

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS je 2,5 mg perorálně dvakrát denně, zapíjená vodou. Lze ji užívat s jídlem nebo bez jídla. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hodin po operaci.

Lékař může zvážit potenciální přínos časnějšího užití antikoagulancií k profylaxi VTE stejně jako rizika pooperačního krvácení při rozhodování o době podání během tohoto časového okna.

U pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu je doporučená délka léčby 32 až 38 dní.

U pacientů podstupujících náhradu kolenního kloubu je doporučená délka léčby 10 až 14 dní.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Eliquis rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku dextransu ve vodě (D5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně. Případně lze tablety přípravku Eliquis rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo D5W a ihned podat nazogastrickou sondou. Rozdrčené tablety přípravku Eliquis jsou stabilní ve vodě, D5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

### Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek ELIQUIS užít ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v užívání 2× denně jako předtím.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Selhání ledvin (CrCl < 15 ml/min)	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností
Mírná (CrCl 51– 80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

### Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení	Přípravek ELIQUIS je kontraindikován
Závažná porucha funkce jater	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child Pugh A nebo B)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrnostíNení nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST > 2× ULN) nebo hladinou celkového bilirubinu ≥ 1,5× ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS užívat s opatrností. Před nasazením přípravku ELIQUIS by měly být provedeny laboratorní testy jaterních funkcí.

## Převedení pacienta na přípravek ELIQUIS nebo z tohoto přípravku na jinou léčbu<sup>1,2</sup>

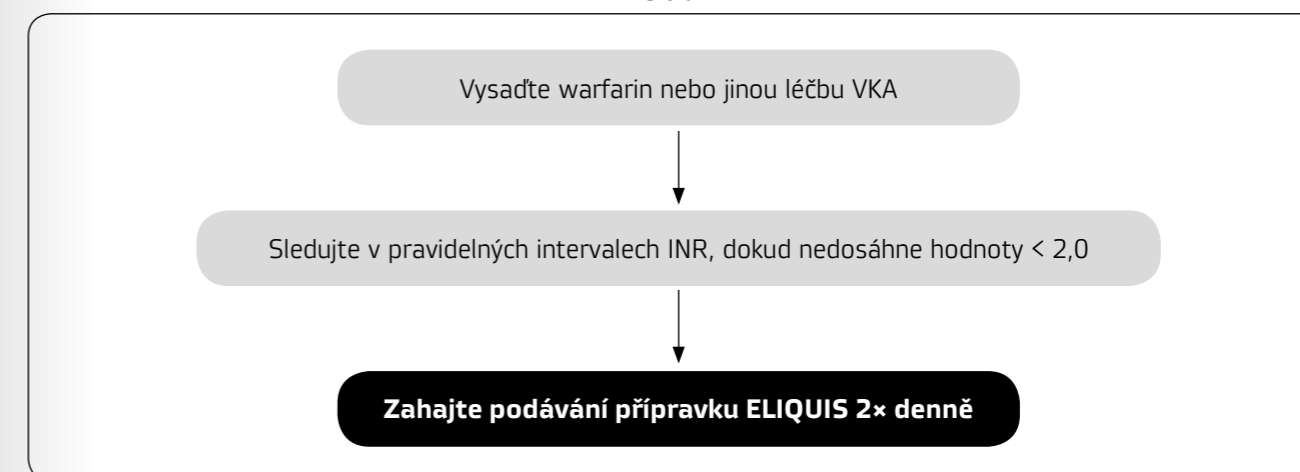
Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek ELIQUIS (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce.

Tyto léky nemají být podávány současně.

### Převedení pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek ELIQUIS

Při převádění pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek ELIQUIS vysadte warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadte přípravek ELIQUIS, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) < 2,0 (Obrázek 4).

Obr. 4



### Převedení pacienta z léčby přípravkem ELIQUIS na léčbu VKA

Při převádění pacienta z přípravku ELIQUIS na léčbu VKA pokračujte v podávání přípravku ELIQUIS nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku ELIQUIS a léčby VKA zkontrolujte INR hodnotu před další plánovanou dávkou přípravku ELIQUIS. Pokračujte ve společném podávání přípravku ELIQUIS a léčby VKA, dokud nebude hodnota INR ≥ 2,0.

## Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení<sup>1,2</sup>

U několika podskupin pacientů hrozí zvýšené riziko krvácení a tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky a příznaky krvávicích komplikací. Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku ELIQUIS se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení.

Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicky významné krvácení</li> <li>• jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení</li> <li>• současný nebo nedávný gastrointestinální vřed</li> <li>• přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení</li> <li>• nedávné poranění mozku nebo míchy</li> <li>• nedávná operace mozku, míchy nebo oka</li> <li>• nedávné nitrolební krvácení</li> <li>• prokázané nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinalní nebo intracerebrální vaskulární abnormality</li> </ul>	Souběžné užívání přípravku ELIQUIS je <b>kontraindikováno</b>

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu	
<b>Antikoagulancia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny (např. enoxaparin, dalteparin), deriváty heparinu (např. fondaparinux)</li> <li>• Perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran atd.)</li> </ul>	Souběžná léčba přípravkem ELIQUIS a jakýmkoli jinými antikoagulancii je <b>kontraindikována</b> , vyjma specifických případů převodu na terapii přípravkem ELIQUIS nebo z přípravku ELIQUIS nebo kdy je podáván nefrakcionovaný heparin v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo tepenného katetru
<b>Inhibitory agregace destiček a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kyselina acetylsalicylová (ASA)</li> <li>• Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)</li> </ul>	Souběžné užívání přípravku ELIQUIS s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení.  Jsou-li pacienti léčeni souběžně NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Léčivé přípravky spojené se závažným krvácením nejsou doporučeny k současnému podání s přípravkem Eliquis, např. se jedná o: trombolytika, antagonisty receptorů GPIIb/IIIa, tienopyridiny (např. klopidogrel), dipyridamol, dextran a sulfipyrazon.

Faktory, které zvyšují hladinu přípravku ELIQUIS v plazmě	
Selhání ledvin	<b>Viz Doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin v jednotlivých indikacích</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se užívat u pacientů s clearance kreatininu &lt; 15 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu</li> <li>• U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky</li> </ul> <b>Pacienti s NVAF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) mají dostávat nižší dávku přípravku ELIQUIS 2,5 mg dvakrát denně</li> <li>• Pacienti s hladinou kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l) a s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg mají také dostávat nižší dávku přípravku ELIQUIS 2,5 mg dvakrát denně</li> </ul>
Starší pacienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Není nutná žádná úprava dávkování</li> </ul> <b>Pacienti s NVAF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou současně splněna další kritéria pro snížení dávkování</li> </ul>
Nižší tělesná hmotnost (≤ 60 kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Není nutná žádná úprava dávkování</li> </ul> <b>Pacienti s NVAF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou současně splněna další kritéria pro snížení dávkování</li> </ul>
Souběžné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Použití přípravku ELIQUIS se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni systémovými azolovými antimykotiky (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)</li> </ul>
Souběžné užívání s méně silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Současné podávání diltiazemu, naproxenu, amiodaronu, verapamilu nebo chinidinu nevyžaduje úpravu dávky přípravku ELIQUIS</li> </ul>

Faktory, které snižují hladinu přípravku ELIQUIS v plazmě	
Souběžné užívání se silnými induktory CYP3A4 a P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Současné použití přípravku ELIQUIS se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~50% snížení expozice přípravku ELIQUIS a měl by být užíván s opatrností</li> </ul> <b>Léčba DVT nebo PE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Užívání přípravku ELIQUIS se nedoporučuje</li> </ul>

## Operace a invazivní výkony<sup>1,2,3</sup>

Přípravek ELIQUIS by měl být vysazen před elektivním výkonem nebo invazivní procedurou s rizikem krvácení (viz. tabulka níže).

Jestliže nelze odložit operaci nebo invazivní výkon, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení by se mělo vážit oproti naléhavosti zásahu.

I když léčba přípravkem ELIQUIS nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost hladiny přípravku ELIQUIS pomoci při klinickém rozhodování (např. při předávkování a akutní operaci), může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test anti-Xa aktivity (viz bod o použití koagulačních testů).

Pokud pacient léčený přípravkem ELIQUIS potřebuje elektivní operaci nebo invazivní zákrok s vysokým rizikem krvácení, přípravek ELIQUIS by měl být na dostatečně dlouhou dobu před zákrokem vysazen, aby se snížilo riziko krvácení spojené s užitím antikoagulantia. Přípravek ELIQUIS má poločas přibližně 12 hodin. Vzhledem k tomu, že přípravek ELIQUIS je reverzibilní inhibitor faktoru Xa, mělo by nastat vymizení jeho antikoagulační aktivity v intervalu 24 až 48 hodin po poslední dávce.

Vysazení přípravku ELIQUIS před plánovanou operací	
<b>Nízké riziko krvácení</b> (zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, pokud se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu a/nebo bude snadno kontrolovatelné prostou mechanickou hemostázou)	Nejméně 24 hodin před plánovanou operací nebo invazivními výkony
<b>Střední nebo vysoké riziko krvácení</b> (zahrnuje zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné)	Nejméně 48 hodin před plánovanou operací nebo invazivními výkony (> čtyřnásobek poločasu)

## Dočasné přerušení léčby<sup>1,2</sup>

Přerušení podávání antikoagulantů, včetně přípravku ELIQUIS, kvůli krvácení, plánované operaci nebo invazivním výkonům, vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhnout výpadkům léčby, a pokud musí být z jakéhokoliv důvodu přípravek ELIQUIS dočasně vysazen, je třeba zahájit terapii co nejdříve, jakmile to dovoluje klinický stav a je obnovena hemostáza.

## Spinální/epidurální anestézie nebo punkce<sup>1</sup>

Pacienti léčení antitrombotiky v prevenci tromboembolických komplikací jsou za použití neuroaxiální anestézie nebo spinální/epidurální punkce vystaveni riziku rozvoje epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Epidurální nebo intratekální katetry, ponechané k pooperační analgezii, musí být odstraněny nejméně pět hodin před první dávkou přípravku ELIQUIS.

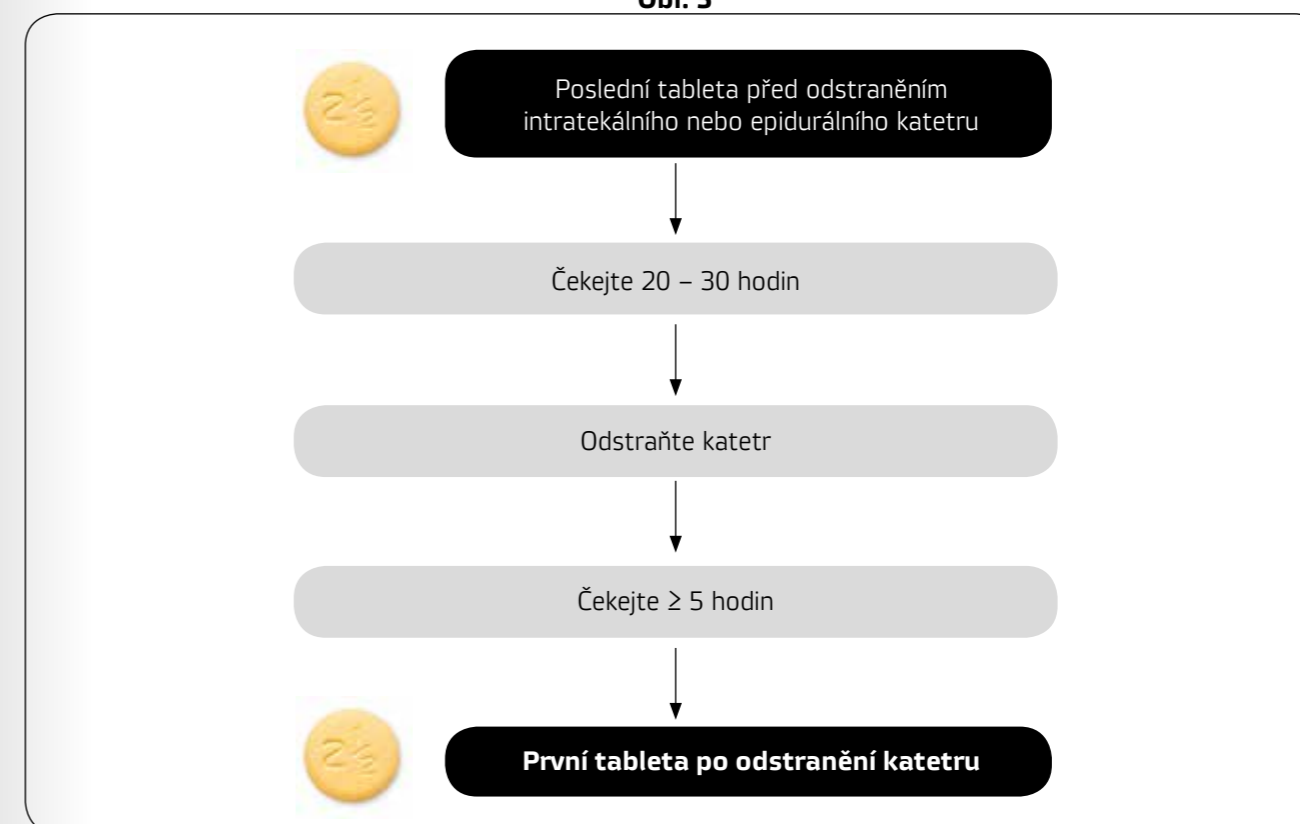
### **Pokyny pro použití přípravku ELIQUIS u pacientů se zavedeným intratekálním nebo epidurálním katetrem**

Nejsou klinické zkušenosti s použitím přípravku ELIQUIS u pacientů se zavedeným intratekálním nebo epidurálním katetrem. Pokud by se taková potřeba vyskytla, měla by podle obecných farmakokinetických vlastností přípravku ELIQUIS nastat prodleva v intervalu 20 až 30 hodin (tj. dvojnásobek poločasu) mezi poslední dávkou přípravku ELIQUIS a odstraněním katetru. Před odstraněním katetru by se měla vynechat nejméně jedna dávka. Další

dávka přípravku ELIQUIS se může podat nejméně pět hodin po odstranění katetru. Podobně jako u všech nových antikoagulantů jsou zkušenosti při neuroaxiální blokáde omezené, a proto se doporučuje extrémní opatrnost při použití přípravku ELIQUIS u pacientů s neuroaxiální blokádou (Obrázek 5).

Pacienti musí být často sledováni kvůli příznakům a symptomům narušení neurologických funkcí (např. strnulost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytné urgentní stanovení diagnózy a příslušná léčba.

Obr. 5



## Zvládnutí předávkování a krvácení<sup>1,2</sup>

Neexistuje antidotum přípravku ELIQUIS. Předávkování přípravkem ELIQUIS může vést k vyššímu riziku krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Je nutno zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení nebo transfuze čerstvé mražené plazmy.

V kontrolovaných klinických hodnoceních neměl přípravek ELIQUIS podávaný perorálně zdravým jedincům v dávkách až 50 mg denně po dobu 3 až 7 dnů (25 mg 2x denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg 1x denně po dobu 3 dnů) žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

U zdravých subjektů snížilo podávání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití 20 mg dávky přípravku ELIQUIS střední AUC přípravku ELIQUIS o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na  $C_{max}$ . Střední poločas přípravku ELIQUIS klesl z 13,4 hodiny, když byl ELIQUIS podáván samotný, na 5,3 hodiny, když bylo podáno aktivní uhlí 2 hodiny po přípravku ELIQUIS, a na 4,9 hodiny, když bylo podáno po šesti hodinách. Podávání aktivního uhlí tudíž může být užitečné při řešení předávkování přípravkem ELIQUIS nebo při náhodném požití.

Jestliže není možné život ohrožující krvácení zastavit výše uvedenými opatřeními, je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků přípravku ELIQUIS, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků

PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán přípravek ELIQUIS. V současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených přípravkem ELIQUIS. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

U závažných krvácivých stavů by se měla dle místní dostupnosti zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci.

Pokud byla jednorázová dávka 5 mg přípravku ELIQUIS podána perorálně, snížila hemodialýza u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) AUC přípravku ELIQUIS o 14%. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování přípravkem ELIQUIS.

## Použití koagulačních testů<sup>1,2</sup>

Léčba přípravkem ELIQUIS nevyžaduje rutinní sledování. Kalibrovaný kvantitativní test anti-FXa aktivity však může být užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost hladiny přípravku ELIQUIS pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné urgentní operaci.

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

Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny ve výsledcích těchto testů srážlivosti nesoucích vysoký stupeň variability. Tyto testy se ke zhodnocení farmakodynamických účinků přípravku ELIQUIS nedoporučují. Ve stanovení tvorby trombinu snížil přípravek ELIQUIS endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

### Anti-FXa testy

Přípravek ELIQUIS také vykazuje anti-FXa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa laboratorních testech, avšak výsledky se napříč jednotlivými testy liší. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin. Anti-FXa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci přípravku ELIQUIS a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace přípravku ELIQUIS. Vztah mezi plazmatickou koncentrací přípravku ELIQUIS a anti-FXa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu používaných dávek přípravku ELIQUIS.

Tabulka 2 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa u každé z indikací. U pacientů užívajících přípravek ELIQUIS v prevenci VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu vykazují výsledky méně než 1,6násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali přípravek ELIQUIS v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících přípravek ELIQUIS pro léčbu DVT a PE nebo prevenci rekurentní DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

**Tabulka 2**

<b>Předpokládaná expozice přípravku ELIQUIS v ustáleném stavu a anti-FXa aktivita</b>				
	ELIQUIS C <sub>max</sub> (ng/ml)	ELIQUIS C <sub>min</sub> (ng/ml)	ELIQUIS anti-FXa aktivita max. (IU/ml)	ELIQUIS anti-FXa aktivita min. (IU/ml)
Dávkování	Medián [5. ; 95. percentil]			
<b>Prevence VTE: elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu</b>				
2,5 mg 2× denně	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: NVAF</b>				
2,5 mg 2× denně*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2× denně	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<b>Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE</b>				
2,5 mg 2× denně	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2× denně	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2× denně	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Populace s upravenou dávkou na základě alespoň 2 ze 3 kritérií snížení dávky dle Obrázku 2

## Hlášení nežádoucích účinků

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

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Tato informace může být také hlášena farmakovigilančnímu oddělení společnosti Pfizer, a to telefonicky na číslo +420 283 004 111, nebo emailem na adresu: [cze.aereporting@pfizer.com](mailto:cze.aereporting@pfizer.com).

### Reference

- Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 2,5 mg potahované tablety; [https://www.pfizer.cz/sites/cz/VPOIS/Documents/Eliquis\\_2.5%20mg\\_SPC.pdf](https://www.pfizer.cz/sites/cz/VPOIS/Documents/Eliquis_2.5%20mg_SPC.pdf)
- Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 5 mg potahované tablety; [https://www.pfizer.cz/sites/cz/VPOIS/Documents/Eliquis\\_5%20mg\\_SPC.pdf](https://www.pfizer.cz/sites/cz/VPOIS/Documents/Eliquis_5%20mg_SPC.pdf)
- 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.



