

# Edukační materiál

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

## **ELIQUIS<sup>®</sup> (apixaban)** **Pokyny k preskripci**

Listopad 2014

# Obsah

<b>Informační karta pro pacienta</b> .....	3
<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
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 .....	6
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> .....	9
<b>Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení</b> .....	10
<b>Operace a invazivní výkony</b> .....	12
<b>Dočasné přerušení léčby</b> .....	13
<b>Spinální/epidurální anestézie nebo punkce</b> .....	13
<b>Zvládnutí předávkování a krvácení</b> .....	14
<b>Použití koagulačních testů</b> .....	14
<b>Hlášení nežádoucích účinků</b> .....	15
<b>Reference</b> .....	15

**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.

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).

### Kardioverze (NVAF)

Pacienti podstupující kardioverzi mohou nadále užívat přípravek ELIQUIS.

Obr. 1

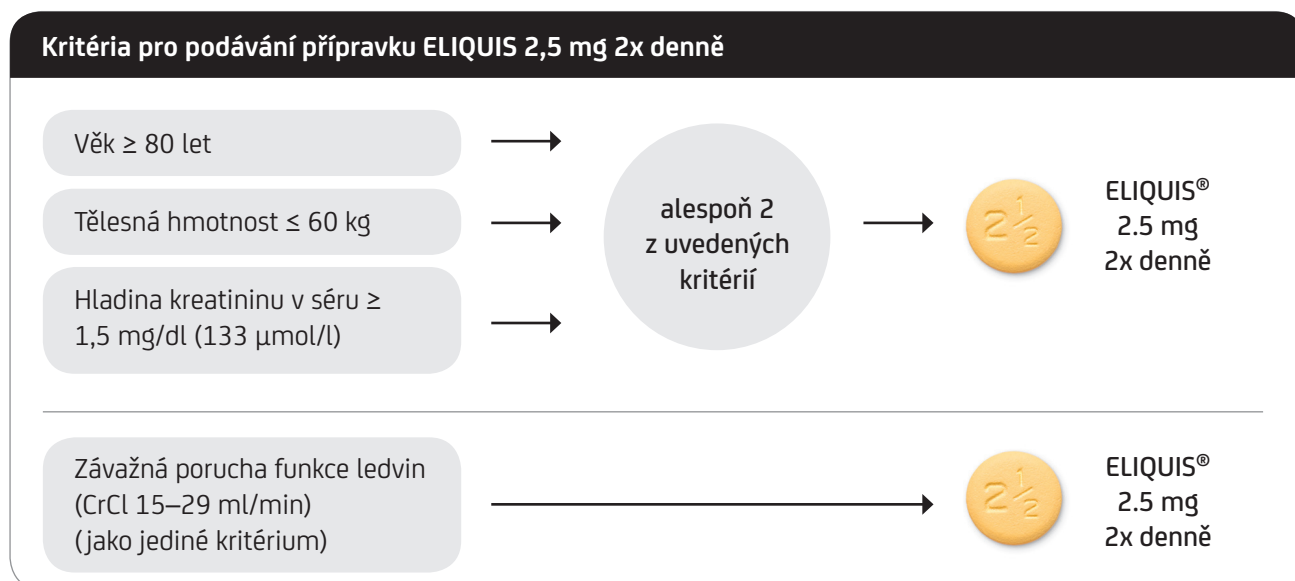


## Snížení dávky

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 x denně perorálně.

Obr. 2



## Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek ELIQUIS užít ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v předchozím dávkování 2 x 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 2x denně
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Dávka 5 mg 2x denně. Není nutná žádná úprava dávky, pokud nejsou splněna kritéria pro snížené dávkování na 2,5 mg 2x 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 > 2x ULN (horní hranice normy) nebo hladinou celkového bilirubinu v séru  $\geq 1,5x$  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.

## 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 následováno 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 2x denně	 ELIQUIS® 5 mg   ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg   ELIQUIS® 5 mg	20 mg
<b>od 8. dne:</b> 5 mg 2x 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 2x 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 2x denně po dobu prvních 7 dní	20 mg
	poté 5 mg 2x denně	10 mg
Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců antikoagulační léčby DVT nebo PE	2.5 mg 2x denně	5 mg

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

## 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 > 2x ULN) nebo hladinou celkového bilirubinu  $\geq 1,5x$  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 (VTet) 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, 2</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.

## Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek ELIQUIS užít ihned, jak si vzpomene, a poté pokračovat v užívání 2x 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 > 2x ULN) nebo hladinou celkového bilirubinu  $\geq 1,5x$  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>

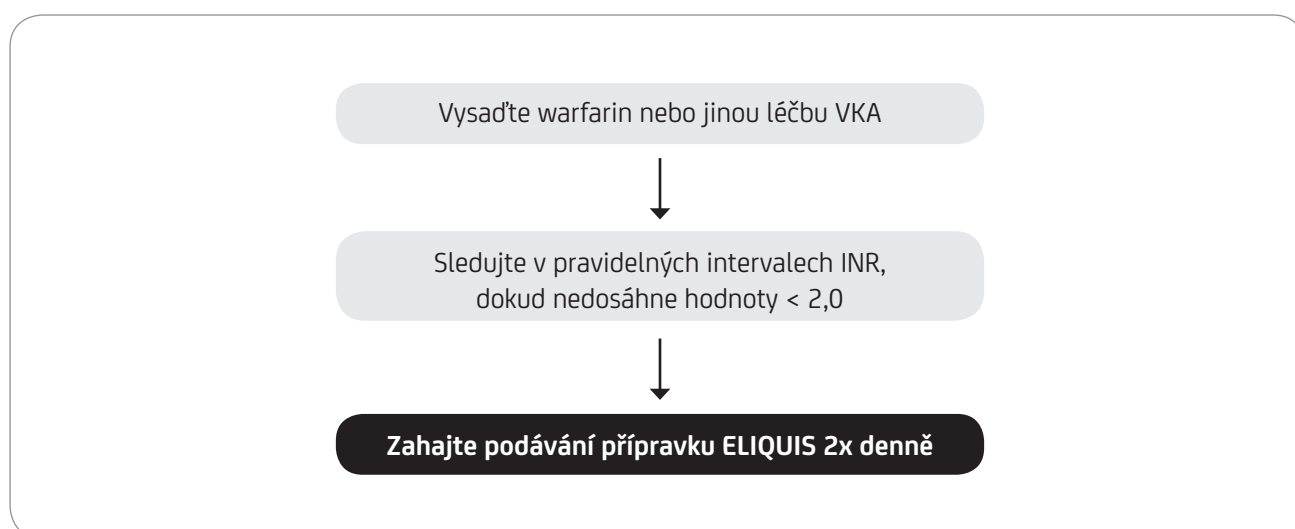
Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek ELIQUIS (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce.

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  $\geq 2,0$ .

## 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 krvácivých 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

- klinicky významné krvácení
- jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení
- současný nebo nedávný gastrointestinální vřed
- přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení
- nedávné poranění mozku nebo míchy
- nedávná operace mozku, míchy nebo oka
- nedávné nitrolební krvácení
- prokázané nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality

Souběžné užívání přípravku ELIQUIS je kontraindikováno

### Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

#### Inhibitory agregace destiček a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

- Kyselina acetylsalicylová (ASA)
- Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)
- Klopidoogrel

Souběžné užívání přípravku ELIQUIS s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení.

Jsou-li pacienti léčeni souběžně nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

#### Antikoagulancia

- Nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny (např. enoxaparin, dalteparin), deriváty heparinu (např. fondaparinux)
- Perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran atd.)

Souběžná léčba přípravkem ELIQUIS a jakýmkoli jinými antikoagulancii je kontraindikována, 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

## Faktory, které zvyšují hladinu přípravku ELIQUIS v plazmě

Selhání ledvin	<p><i>Viz Doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin v jednotlivých indikacích</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nedoporučuje se užívat u pacientů s clearance kreatininu &lt; 15ml/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> <p><b>Pacienti s NVAF</b></p> <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 <math>\geq 1,5</math> mg/dl (133 <math>\mu\text{mol/l}</math>) a s věkem <math>\geq 80</math> let nebo tělesnou hmotností <math>\leq 60</math> 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> <p><b>Pacienti s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou současně splněna další kritéria pro snížené dávkování</li> </ul>
Nižší tělesná hmotnost ( $\leq 60$ kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Není nutná žádná úprava dávkování</li> </ul> <p><b>Pacienti s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou současně splněna další kritéria pro snížené 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

- 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

### Pacienti s DVT nebo PE

- Pro prevenci rekurentní DVT a PE je třeba přípravek ELIQUIS užívat s opatrností
- Pro léčbu DVT a léčbu PE se přípravek ELIQUIS užívat nemá

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

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 antikoagulancia. 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

**Nízké riziko krvácení** (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

**Střední nebo vysoké riziko krvácení** (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 prerušenie liečby<sup>1, 2</sup>

Prerušenie podávania antikoagulantov, vrátane prípravku ELIQUIS, kvôli krvácaniu, plánovanej operácii alebo invazívnym výkonom, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombozy. Je treba sa vyhýbať výpadkům liečby, a pokiaľ musí byť z akéhokoľvek dôvodu prípravok ELIQUIS dočasne vysaden, je treba zahájiť terapiu čo najskôr, akmile to dovoľuje klinický stav a je obnovená hemostáza.

## Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia<sup>1, 2</sup>

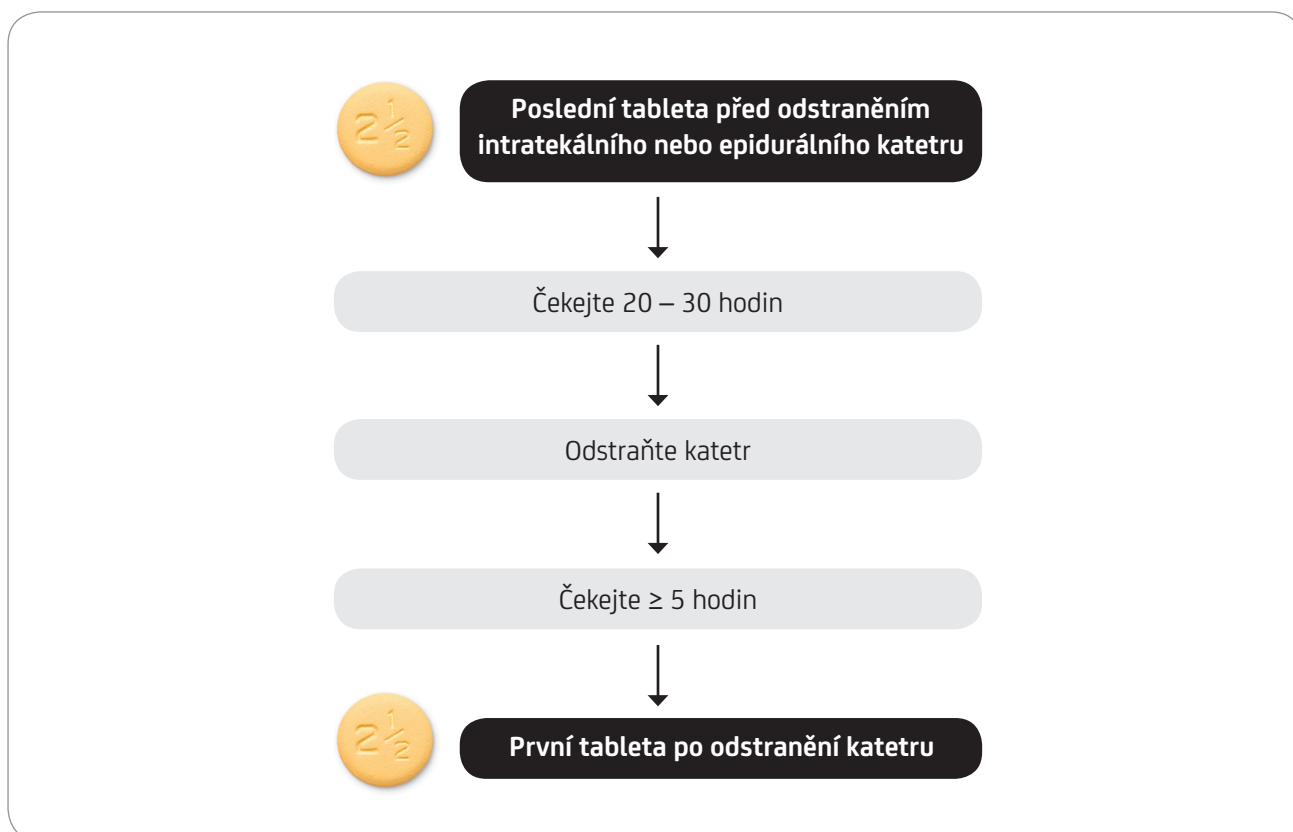
Pacienti liečení trombolitikami v prevencii tromboembolických komplikácií sú za použitia neuroaxiálnej anestézie alebo spinálnej/epidurálnej punkcie vystaveni riziku rozvoja epidurálneho alebo spinálneho hematomu, čo môže viesť k dlhodobému alebo trvalému paralyze. Epidurálna alebo intratekálna katetra musí byť odstránená najmenej päť hodín pred prvou dávkou prípravku ELIQUIS.

### ***Pokyny pro použitie prípravku ELIQUIS u pacientů se zavedeným intratekálnim alebo epidurálnim katétrom***

Nejsú klinické zkušenosti s použitím prípravku ELIQUIS u pacientů se zavedeným intratekálnim alebo epidurálnim katétrom. Pokiaľ by sa taková potreba vyskytla, mala by podľa obecných farmakokinetických vlastností prípravku ELIQUIS nastat prodleva v intervale 20 až 30 hodín (tj. dvojnásobek poločasu) medzi poslednou dávkou prípravku ELIQUIS a odstránením katetru. Pred odstránením katetru by sa mala vynechať najmenej jedna dávka. Ďalšia dávka prípravku ELIQUIS sa môže podať najmenej päť hodín po odstránení katetru. Podobne ako u všetkých nových antikoagulantov sú zkušenosti pri neuroaxiálnej blokádě omezené, a preto sa doporučuje extrémna opatrnosť pri použití prípravku ELIQUIS u pacientů s neuroaxiálnou blokádou (Obrázek 5).

Pacienti musí byť často sledovaní kvôli príznakům a symptómům narušenia neurologických funkcií (napr. strnulost alebo slabosť nôh, dysfunkcia stŕiev alebo močového mechýra). Jestliže je zaznamenané neurologické zhoršenie, je nezbytné urgentné stanovenie diagnózy a príslušná liečba.

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, lze zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa. Nicméně v současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u pacientů léčených přípravkem ELIQUIS. Je možné zvážit i opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na stavu 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.

### **Anti-FXa testy**

Přípravek ELIQUIS také vykazuje anti-FXa působení, které je zřejmě 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 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

Předpokládaná expozice přípravku ELIQUIS v ustáleném stavu a anti-FXa aktivita				
	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)
	Medián [5. ; 95. percentil]			
<b>Prevence VTE: elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu</b>				
2,5 mg 2x 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 2x denně*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2x 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 (VTET)</b>				
2,5 mg 2x denně	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2x denně	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2x 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 Bristol-Myers Squibb, a to telefonicky na číslo +420 221 016 111, nebo faxem na číslo +420 221 016 912, nebo emailem na adresu [safety\\_czech@bms.com](mailto:safety_czech@bms.com).

## Reference

1. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 2,5 mg potahované tablety;  
[http://www.b-ms.cz/produkty/Documents/Eliquis\\_2.5%20mg\\_SPC.pdf](http://www.b-ms.cz/produkty/Documents/Eliquis_2.5%20mg_SPC.pdf)
2. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 5 mg potahované tablety;  
[http://www.b-ms.cz/produkty/Documents/Eliquis\\_5%20mg\\_SPC.pdf](http://www.b-ms.cz/produkty/Documents/Eliquis_5%20mg_SPC.pdf)
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.

**Datum schválení: 31. 10. 2014**

CVCZ14NP08844-01

ELQ-2014.02.012