

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité.  
Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku.  
Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek  
podozrenia na nežiaduce účinky Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv.

# ELIQUIS<sup>®</sup>

## (apixabán)

## Príručka určená na predpisovanie

Táto Príručka určená na predpisovanie nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) ELIQUIS. Úplnú informáciu týkajúcu sa predpisovania lieku nájdete v SPC. Digitálna verzia Príručky určenej na predpisovanie je dostupná na internetovej stránke: [www.eliquis-prirucka.com](http://www.eliquis-prirucka.com)

Tento edukačný materiál je určený na ďalšiu minimalizáciu rizika krvácania, ktoré je spojené s užívaním ELIQUISU a na usmernenie lekárov pri zvládnutí tohto rizika.

## Obsah

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Bezpečnostná karta pacienta</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>Terapeutická indikácia: Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation – NVAf) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi<sup>1,2</sup></b> ..... | <b>4</b>  |
| Odporúčania pre dávkovanie .....  | 4         |
| Zníženie dávky .....  | 4         |
| Vynechanie dávky .....  | 5         |
| Pacienti s poruchou funkcie obličiek .....  | 5         |
| Pacienti s poruchou funkcie pečene .....  | 6         |
| Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu .....  | 6         |
| Pacienti podstupujúci kardioverziu .....  | 6         |
| <b>Terapeutická indikácia: Liečba hlbkej venózne trombozy (deep vein thrombosis - DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých<sup>1,2</sup></b> .....  | <b>7</b>  |
| Odporúčania pre dávkovanie .....  | 7         |
| Vynechanie dávky .....  | 8         |
| Pacienti s poruchou funkcie obličiek .....  | 9         |
| Pacienti s poruchou funkcie pečene .....  | 9         |
| Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia .....   | 9         |
| Pacienti s aktívnou formou rakoviny .....   | 9         |
| <b>Terapeutická indikácia: Prevencia venózných tromboembolických príhod (venous thromboembolic events - VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu<sup>1</sup></b> .....  | <b>10</b> |
| Odporúčania pre dávkovanie .....  | 10        |
| Vynechanie dávky .....  | 10        |
| Pacienti s poruchou funkcie obličiek .....  | 10        |
| Pacienti s poruchou funkcie pečene .....  | 11        |
| <b>Zmena liečby na ELIQUIS alebo z ELIQUISU<sup>1,2</sup></b> .....   | <b>11</b> |
| <b>Skupiny pacientov s potenciálne vyšším rizikom krvácania<sup>1,2</sup></b> .....   | <b>12</b> |
| <b>Chirurgický zákrok a invazívne procedúry<sup>1,2,3</sup></b> .....   | <b>15</b> |
| <b>Dočasné prerušenie liečby<sup>1,2</sup></b> .....  | <b>16</b> |
| <b>Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia<sup>1</sup></b> .....  | <b>16</b> |
| <b>Liečba predávkovania a krvácania<sup>1,2</sup></b> .....   | <b>17</b> |
| <b>Použitie koagulačných testov<sup>1,2</sup></b> .....   | <b>18</b> |
| <b>Literatúra</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>Kontaktné informácie</b> .....   | <b>20</b> |

## Bezpečnostná karta pacienta

Každému pacientovi, ktorému je predpísaný ELIQUIS 2,5 mg alebo 5 mg, musí byť poskytnutá Bezpečnostná karta pacienta a má byť vysvetlená dôležitosť a dôsledky antikoagulačnej liečby. Bezpečnostná karta pacienta je súčasťou balenia ELIQUISU 2,5 mg a 5 mg spolu s Písomnou informáciou pre používateľa.

Predpisujúci lekár sa má s pacientmi porozprávať najmä o dôležitosti dodržiavania liečby, prejavoch alebo príznakoch krvácania a o tom, kedy vyhľadať lekársku pomoc.

Táto Bezpečnostná karta pacienta poskytuje zdravotníckym pracovníkom informácie o antikoagulačnej liečbe a obsahuje dôležité kontaktné údaje v naliehavých situáciách.

Pacientom treba odporučiť, aby Bezpečnostnú kartu pacienta nosili vždy so sebou, a aby ju ukázali každému zdravotníckemu pracovníkovi. Taktiež treba pacientom pripomenúť potrebu informovať zdravotníckych pracovníkov o tom, že užívajú ELIQUIS, ak sa u nich vyžaduje chirurgický alebo invazívny zákrok.

## Terapeutická indikácia: Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation – NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi<sup>1, 2</sup>

Rizikové faktory cievnej mozgovej príhody pri NVAF zahŕňajú prekonanú cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), vek  $\geq 75$  rokov, hypertenziu, diabetes mellitus a symptomatické srdcové zlyhávanie (NYHA trieda  $\geq 1$ ).

### Odporúčania pre dávkovanie

Odporúčaná dávka ELIQUISU je 5 mg užívaná perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Liečba má pokračovať dlhodobo (Obrázok 1).

Obrázok 1



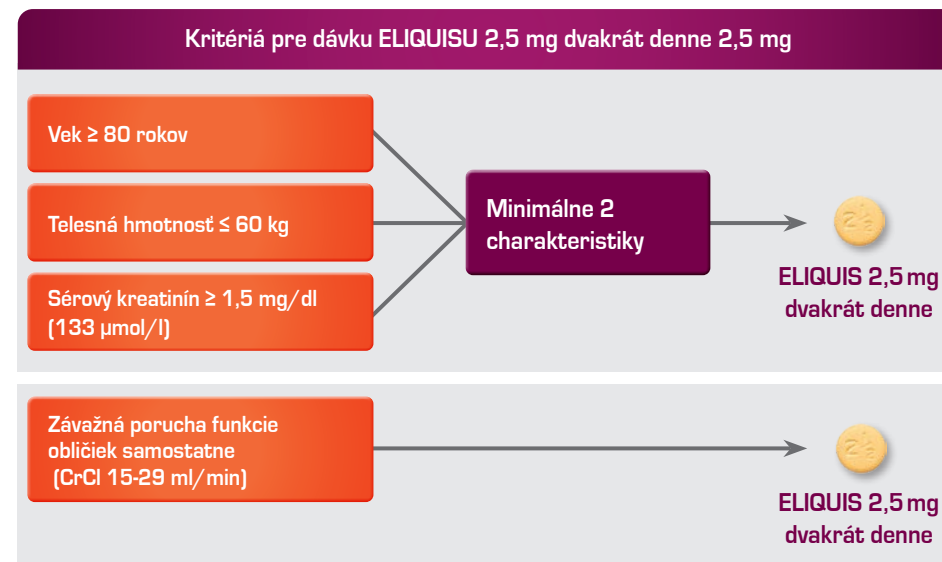
Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety ELIQUISU rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5% roztoku dextrózy vo vode (D5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď užiť. Alternatívne sa tablety ELIQUISU môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo D5W a ihneď podať cez nazogastrickú trubicu. Rozdrvené tablety ELIQUISU sú stabilné vo vode, D5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

### Zníženie dávky

U pacientov s minimálne dvomi nasledujúcimi charakteristikami: vek  $\geq 80$  rokov, telesná hmotnosť  $\leq 60$  kg alebo sérový kreatinín  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu\text{mol/l}$ ) je odporúčaná dávka ELIQUISU 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne (Obrázok 2).

Pacienti s preukázanými kritériami závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 15-29 ml/min) majú tiež dostať ELIQUIS 2,5 mg dvakrát denne (Obrázok 2).

Obrázok 2



### Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť ELIQUIS okamžite a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

| Porucha funkcie obličiek   |  |
|--|--|
| Dialýza  | Neodporúča sa  |
| Zlyhanie obličiek (CrCl $<15$ ml/min)  | Neodporúča sa  |
| Závažná porucha funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min)                                       | Zníženie dávky na 2,5 mg dvakrát denne   |
| Ľahká (CrCl 51-80 ml/min) alebo stredne ťažká (CrCl 30-50 ml/min) porucha funkcie obličiek | 5 mg dvakrát denne. Nie je potrebná úprava dávky, pokiaľ pacient nespĺňa ďalšie kritériá pre zníženie dávky na 2,5 mg dvakrát denne na základe veku, telesnej hmotnosti a/alebo sérového kreatinínu (pozri časť dávkovanie). |

## Pacienti s poruchou funkcie pečene

| Porucha funkcie pečene  |  |
|---|--|
| Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania       | Kontraindikované                                       |
| Ťažká porucha funkcie pečene  | Neodporúča sa  |
| Ľahká alebo stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childovo - Pughovo skóre A alebo B) | Používať s opatrnosťou<br>Nie je potrebná úprava dávky |

Pred začatím liečby ELIQUISOM sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene. Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/ aspartátaminotransferázy (AST) > 2 x ULN, (ULN - upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia) alebo celkového bilirubínu  $\geq$  1,5 x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má ELIQUIS u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

## Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu

Pacienti môžu pokračovať v užívaní ELIQUISU, keď podstupujú katetrizačnú abláciu z dôvodu fibrilácie predsiení.

## Pacienti podstupujúci kardioverziu

ELIQUIS sa môže začať užívať alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať u pacientov s NVAf, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu.

U pacientov, ktorí predtým neužívali antikoagulačnú liečbu, sa má zvážiť vylúčenie ľavého atriálneho trombu použitím snímokami navádzaného prístupu (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačový tomografický sken (CT)) priamo pred kardioverziou, v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi. U pacientov, ktorým bol zistený intrakardiálny trombus, sa pred kardioverziou majú dodržiavať štandardné liečebné postupy.

| Stav pacienta  | Spĺňa pacient kritériá na zníženie dávky? | Dávkovací režim   |
|--|---|---|
| Začiatok liečby ELIQUISOM                                | Nie                                       | 5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou                   |
|  | Áno                                       | 2,5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou                 |
| Nedostatok času užiť 5 dávok ELIQUISU pred kardioverziou | Nie                                       | Najmenej 2 hodiny pred kardioverziou podať 10 mg nasycovaciu dávku a po nej 5 mg dvakrát denne  |
|  | Áno                                       | Najmenej 2 hodiny pred kardioverziou podať 5 mg nasycovaciu dávku a po nej 2,5 mg dvakrát denne |

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu sa má pred kardioverziou overiť, či pacient užíval ELIQUIS podľa predpisu. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby sa majú brať do úvahy zavedené odporúčania pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

## Terapeutická indikácia: Liečba hlbokaj venózne trombózy (deep vein thrombosis - DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých<sup>1,2</sup>

### Odporúčania pre dávkovanie







Odporúčaná dávka ELIQUISU na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Na základe dostupných štandardných liečebných postupov a odporúčaní sa má krátke trvanie liečby (minimálne 3 mesiace) zakladať na prítomnosti závažných/dočasných/vratných rizikových faktorov (napr. chirurgický zákrok v nedávnej minulosti, trauma, imobilizácia).

Odporúčaná dávka ELIQUISU na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby ELIQUISOM 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom, ako je to vyznačené na Obrázku 3.

Obrázok 3

| DÁVKOVACÍ REŽIM  | RÁNO   | VEČER  | DENNÁ DÁVKA  |
|--|--|--|--------------|
| <b>Liečba akútnej DVT alebo PE (minimálne 3 mesiace)</b>                                 |  |  |              |
| 1. – 7. deň →<br>10 mg dvakrát denne   | <br>ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg | <br>ELIQUIS 5 mg ELIQUIS 5 mg | <b>20 mg</b> |
| od 8. dňa<br>5 mg dvakrát denne  | <br>ELIQUIS 5 mg              | <br>ELIQUIS 5 mg              | <b>10 mg</b> |
| <b>Prevenia rekurentnej DVT a/alebo PE po ukončení 6-mesačnej antikoagulačnej liečby</b> |  |  |              |
| 2,5 mg →<br>dvakrát denne  | <br>ELIQUIS 2,5 mg            | <br>ELIQUIS 2,5 mg            | <b>5 mg</b>  |

Celkové trvanie liečby má byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby proti riziku krvácania.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety ELIQUISU rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5% roztoku dextrózy vo vode (D5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď užiť. Alternatívne sa tablety ELIQUISU môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo D5W a ihneď podať cez nazogastrickú trubicu. Rozdrvené tablety ELIQUISU sú stabilné vo vode, D5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

### Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť ELIQUIS okamžite a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

| Porucha funkcie obličiek   |                        |
|--|------------------------|
| Dialýza  | Neodporúča sa          |
| Zlyhanie obličiek (CrCl <15 ml/min)  | Neodporúča sa          |
| Závažná porucha funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min)                                       | Používať s opatrnosťou |
| Ľahká (CrCl 51-80 ml/min) alebo stredne ťažká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkcie obličiek | Žiadna úprava dávky    |

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

| Porucha funkcie pečene  |  |
|---|--|
| Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania       | Kontraindikované                                       |
| Ťažká porucha funkcie pečene  | Neodporúča sa  |
| Ľahká alebo stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childovo - Pughovo skóre A alebo B) | Používať s opatrnosťou<br>Nie je potrebná úprava dávky |

Pred začatím liečby ELIQUISOM sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene. Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST > 2 x ULN alebo celkového bilirubínu ≥ 1,5 x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má ELIQUIS u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

### Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo plúcna embolektómia

ELIQUIS sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s PE, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo plúcnu embolektómiu.

### Pacienti s aktívnou formou rakoviny

Účinnosť a bezpečnosť ELIQUISU pri liečbe DVT, liečbe PE a na prevenciu rekurentnej DVT a PE u pacientov s aktívnou formou rakoviny neboli stanovené.

## Terapeutická indikácia: Prevencia venózných tromboembolických príhod (venous thromboembolic events - VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu<sup>1</sup>

### Odporúčania pre dávkovanie

Odporúčaná dávka ELIQUISU je 2,5 mg, ktorá sa užíva perorálne dvakrát denne s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Začiatková dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone.

Pri rozhodovaní o vhodnom čase podania v rámci uvedeného časového intervalu môžu lekári zvážiť potenciálne prínosy skoršej antikoagulačnej liečby na profylaxiu VTE, ako aj riziko pooperačného krvácania.

U pacientov, ktorí absolvovali **chirurgický výkon na nahradenie bedrového kĺbu** je odporúčaná dĺžka liečby **32 až 38 dní**.

U pacientov, ktorí absolvovali **chirurgický výkon na nahradenie kolenného kĺbu** je odporúčaná dĺžka liečby **10 až 14 dní**.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety ELIQUISU rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5% roztoku dextrózy vo vode (D5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď užiť. Alternatívne sa tablety ELIQUISU môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo D5W a ihneď podať cez nazogastrickú trubicu. Rozdrvené tablety ELIQUISU sú stabilné vo vode, D5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

### Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť ELIQUIS okamžite a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

| Porucha funkcie obličiek   |                              |
|--|------------------------------|
| Dialýza  | Neodporúča sa                |
| Zlyhanie obličiek (CrCl <15 ml/min)  | Neodporúča sa                |
| Závažná porucha funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min)                                       | Používať s opatrnosťou       |
| Ľahká (CrCl 51-80 ml/min) alebo stredne ťažká (CrCl 30-50 ml/min) porucha funkcie obličiek | Nie je potrebná úprava dávky |

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

| Porucha funkcie pečene  |  |
|---|--|
| Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania       | Kontraindikované                                       |
| Ťažká porucha funkcie pečene  | Neodporúča sa  |
| Ľahká alebo stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childovo - Pughovo skóre A alebo B) | Používať s opatrnosťou<br>Nie je potrebná úprava dávky |

Pred začatím liečby ELIQUISOM sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene. Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST > 2 x ULN alebo celkového bilirubínu ≥ 1,5 x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má ELIQUIS u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

### Zmena liečby na ELIQUIS alebo z ELIQUISU<sup>1, 2</sup>

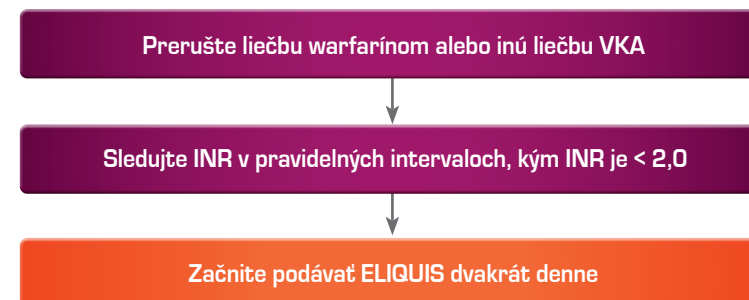
Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na ELIQUIS (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke.

Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

#### Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na ELIQUIS

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na ELIQUIS sa má u pacienta prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba ELIQUISOM sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2,0 (Obrázok 4).

Obrázok 4



### Zmena liečby z ELIQUISU na liečbu VKA

Pri zmene liečby z ELIQUISU na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní ELIQUISU minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania ELIQUISU s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou ELIQUISU. Súbežné podávanie ELIQUISU a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR  $\geq 2,0$ .

## Skupiny pacientov s potenciálne vyšším rizikom krvácania<sup>1, 2</sup>

Niektoré podskupiny pacientov sú vystavené zvýšenému riziku krvácania a majú sa **starostlivo sledovať** pre znaky a príznaky krvácajúcich komplikácií. ELIQUIS sa má používať s **opatrnosťou** počas stavov so zvýšeným rizikom krvácania. Podávanie ELIQUISU sa má **dočasne prerušiť**, ak sa objaví závažné krvácanie.

### Lézia alebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácania

To zahŕňa:

- Aktívne klinicky významné krvácanie
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania
- Súčasná alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia
- Prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania
- Nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice
- Nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach
- Nedávna intrakraniálna hemorágia
- Známe alebo suspektné ezofagové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality

Za týchto okolností je ELIQUIS **kontraindikovaný**

### Liekové interakcie ovplyvňujúce hemostázu

#### Antikoagulanciá

- Nefrakcionovaný heparín (unfractionated heparin - UFH), heparíny s nízkou molekulárnou hmotnosťou (napr. enoxaparín, dalteparín), deriváty heparínu (napr. fondaparín)
- Perorálne antikoagulanciá (napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán)

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba ELIQUISOM s inými antikoagulanciami **kontraindikovaná**, s výnimkou špecifických okolností, vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra, alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie

#### Inhibítory agregácie trombocytov

Súbežné používanie ELIQUISU s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania

ELIQUIS sa má používať s opatrnosťou, keď sa súbežne užíva so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) / inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs), nesteroidnými antiflogistikami (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a/alebo inhibítormi P2Y<sub>12</sub> (napr. klopidogrel).

Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonisty receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfipyrazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s ELIQUISOM.

## Faktory, ktoré môžu zvyšovať expozíciu ELIQUISU / zvyšovať plazmatické koncentrácie ELIQUISU

|   |  |
|---|--|
| Porucha funkcie obličiek  | <p><i>Pozri časti o pacientoch s poruchou funkcie obličiek pod odporúčaniami pre dávkovanie pri každej indikácii samostatne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Používanie sa neodporúča u pacientov s CrCl &lt;15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu</li> <li>U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky</li> </ul> <p><b>Pacienti s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15–29 ml/min) majú dostávať nižšiu dávku ELIQUISU 2,5 mg dvakrát denne</li> <li>Pacienti so sérovou hladinou kreatinínu ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacou s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg majú dostávať nižšiu dávku ELIQUISU 2,5 mg dvakrát denne</li> </ul> |
| Starší ľudia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie je potrebná úprava dávky</li> </ul> <p><b>Pacienti s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie je potrebná úprava dávky s výnimkou kombinácie s inými faktormi</li> </ul>   |
| Nízka telesná hmotnosť ≤ 60 kg  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie je potrebná úprava dávky</li> </ul> <p><b>Pacienti s NVAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie je potrebná úprava dávky s výnimkou kombinácie s inými faktormi</li> </ul>   |
| Súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Použitie ELIQUISU sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu napríklad s azolovými antimykotikami (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) a inhibítormi HIV proteáz (napr. ritonavir)</li> </ul>   |
| Súbežné použitie s látkami, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 a P-gp | <ul style="list-style-type: none"> <li>Úprava dávky ELIQUISU sa nevyžaduje pri súbežnom podávaní s napr. amiodarónom, klaritromycínom, diltiazemom, flukonazolom, naproxénom, chinidínom a verapamilom.</li> </ul>   |

## Faktory, ktoré môžu znižovať expozíciu ELIQUISU/znižovať plazmatické koncentrácie ELIQUISU

|   |   |
|---|---|
| Súbežné použitie so silnými induktormi ako CYP3A4 tak aj P-gp | <ul style="list-style-type: none"> <li>Súbežné použitie ELIQUISU so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50% zníženiu expozície ELIQUISU a má sa používať s opatrnosťou.</li> </ul> <p><b>Liečba DVT alebo PE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ELIQUIS sa neodporúča</li> </ul> |
|---|---|

## Chirurgický zákrok a invazívne procedúry<sup>1, 2, 3</sup>

Užívanie ELIQUISU sa má ukončiť pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami (toto odporúčanie sa netýka kardioverzie alebo katetrizačnej ablácie) s rizikom krvácania (*pozri tabuľku nižšie*).

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

V prípade, že pacient liečený ELIQUISOM vyžaduje elektívny zákrok, ako je chirurgický alebo invazívny zákrok spojený so zvýšeným rizikom krvácania, užívanie ELIQUISU sa má ukončiť dostatočnú dobu pred zákrokom na zníženie rizika krvácania súvisiaceho s antikoaguláciou. Eliminačný polčas ELIQUISU je približne 12 hodín. Vzhľadom na to, že ELIQUIS je reverzibilný inhibitor faktora Xa, jeho antikoagulačná aktivita odznie v rámci 24 až 48 hodín po poslednej podanej dávke.

### Ukončenie liečby ELIQUISOM pred elektívnym chirurgickým zákrokom/invazívnymi procedúrami

|  |  |
|--|--|
| <b>Nízke riziko krvácania</b> (zahŕňa zákroky, pri ktorých je krvácanie, ak sa vyskytne, minimálne, nekritické vzhľadom na miesto výskytu a/alebo ľahko zvládnuteľné jednoduchou mechanickou hemostázou) | Najmenej <b>24 hodín</b> pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnou procedúrou |
| <b>Stredné alebo vysoké riziko krvácania</b> (zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné)              | Najmenej <b>48 hodín</b> pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnou procedúrou |

## Dočasné prerušenie liečby<sup>1,2</sup>

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane ELIQUISU, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerušenie liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu podávať antikoagulancia ELIQUISU dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať za podmienky, že to dovoľí klinický stav a je ustálená primeraná hemostáza.

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

Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Post-operačne zavedené epidurálne alebo intratekálne katétre sa musia odstrániť **minimálne 5 hodín** pred prvou dávkou ELIQUISU.

### Usmernenie týkajúce sa používania ELIQUISU u pacientov so zavedenými intratekálnymi a epidurálnymi katétromi

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním ELIQUISU spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétromi. V prípade takejto potreby a vychádzajúc z farmakokinetických údajov ELIQUISU, musí uplynúť interval **20 – 30 hodín** (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou ELIQUISU a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka ELIQUISU sa môže  **podať minimálne 5 hodín** po odstránení katétra. Tak ako u všetkých antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené, a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní ELIQUISU za prítomnosti neuraxiálnej blokády (Obrázok 5).

U pacientov je nutné často sledovať znaky a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, urgentná diagnostika a liečba sú nevyhnutné.

Obrázok 5



## Liečba predávkovania a krvácania<sup>1,2</sup>

Predávkovanie ELIQUISOM môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávanie účinnej látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa.

V kontrolovaných klinických skúšaní sa u zdravých jedincov, ktorým sa podával ELIQUIS perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 až 7 dní (25 mg dvakrát denne počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne počas 3 dní), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

U zdravých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po užití 20 mg dávky ELIQUISU priemernú AUC o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na  $C_{max}$ . Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po ELIQUISE, priemerný polčas klesol z 13,4 hodín, kedy sa ELIQUIS podal samostatne, na 5,3 hodín a 4,9 hodín, v uvedenom poradí. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania ELIQUISOM alebo náhodného užitia.

V situáciách, keď je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je k dispozícii účinná látka na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa. Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrates, PCCs) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov ELIQUISU preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejme na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30 minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých jedincov. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím

4-faktorových PCCs na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali ELIQUIS. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u pacientov užívajúcich ELIQUIS. Môže sa zväziť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

V závislosti na lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zväziť konzultácia experta na koaguláciu.

Hemodialýza znížila AUC o 14% u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, keď sa podávala jednorazová dávka ELIQUISU 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania ELIQUISOM.

## Použitie koagulačných testov<sup>1, 2</sup>

Liečba ELIQUISOM nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa aktivitu môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície ELIQUISU môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický zákrok.

### Protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)

Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov ELIQUISU.

V teste na tvorbu trombínu znížil ELIQUIS potenciál endogénneho trombínu, mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

### Hodnotenie anti-FXa

ELIQUIS vykazuje anti-FXa aktivitu, čo je zrejmé zo zníženia enzymovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách anti-FXa, avšak výsledky medzi jednotlivými súpravami sa líšia. Údaje z klinických štúdií sú dostupné len z chromogénneho testu Rotachrom® Heparin. Anti-FXa aktivita vykazuje blízky priamy lineárny vzťah s plazmatickou koncentráciou ELIQUISU, s maximálnymi hodnotami v čase maximálnych koncentrácií ELIQUISU v plazme. Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami ELIQUISU a anti-FXa aktivitou je približne lineárny v širokom rozpätí dávkovania ELIQUISU.

Tabuľka 1 zobrazuje očakávanú expozíciu v rovnovážnom stave a anti-FXa aktivitu pre každú indikáciu. U pacientov užívajúcich ELIQUIS na prevenciu VTE po náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu výsledky ukazujú menej ako 1,6-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov s NVAF užívajúcich ELIQUIS na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie výsledky ukazujú menej ako 1,7-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov užívajúcich ELIQUIS na liečbu DVT a PE alebo na prevenciu rekurentnej DVT a PE, výsledky ukazujú menej ako 2,2-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni.

Tabuľka 1

| Očakávaná expozícia ELIQUISU v rovnovážnom stave a anti-FXa aktivita                          |                                     |                                     |  |  |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
|   | ELIQUIS<br>C <sub>max</sub> (ng/ml) | ELIQUIS<br>C <sub>min</sub> (ng/ml) | ELIQUIS<br>anti-FXa<br>aktivita, max.<br>(IU/ml) | ELIQUIS<br>anti-FXa<br>aktivita, min.<br>(IU/ml) |
| Medián [5., 95. percentil]  |                                     |                                     |  |  |
| <b>Prevenia VTE: elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu</b> |                                     |                                     |  |  |
| 2,5 mg<br>dvakrát denne   | 77 [41, 146]                        | 51 [23, 109]                        | 1,3 [0,67; 2,4]                                  | 0,84 [0,37; 1,8]                                 |
| <b>Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAF</b>                           |                                     |                                     |  |  |
| 2,5 mg<br>dvakrát denne*  | 123 [69, 221]                       | 79 [34, 162]                        | 1,8 [1,0; 3,3]                                   | 1,2 [0,51; 2,4]                                  |
| 5 mg<br>dvakrát denne   | 171 [91, 321]                       | 103 [41, 230]                       | 2,6 [1,4; 4,8]                                   | 1,5 [0,61; 3,4]                                  |
| <b>Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE</b>                                 |                                     |                                     |  |  |
| 2,5 mg<br>dvakrát denne   | 67 [30, 153]                        | 32 [11, 90]                         | 1,0 [0,46; 2,5]                                  | 0,49 [0,17; 1,4]                                 |
| 5 mg<br>dvakrát denne   | 132 [59, 302]                       | 63 [22, 177]                        | 2,1 [0,91; 5,2]                                  | 1,0 [0,33; 2,9]                                  |
| 10 mg<br>dvakrát denne  | 251 [111, 572]                      | 120 [41, 335]                       | 4,2 [1,8; 10,8]                                  | 1,9 [0,64; 5,8]                                  |

\* Populácia so zníženou dávkou, ktorá je založená na 2 z 3 kritérií zníženia dávky, ako je uvedené na obrázku 2

### Literatúra

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku ELIQUIS 2,5 mg filmom obalené tablety, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
2. Súhrn charakteristických vlastností lieku ELIQUIS 5 mg filmom obalené tablety, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
3. Chirurgické a invazívne zákroky u pacientov dlhodobo liečených perorálnymi antikoagulantami: inhibitory trombínu alebo faktora Xa. Odporúčania pracovnej skupiny pre perioperačnú hemostázu a pracovnej skupiny pre trombózu a hemostázu z Francúzska. Archives of Cardiovascular Diseases 2011; 104: 669-676.

## Kontaktné informácie

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete viac informácií o tomto edukačnom materiáli, kontaktujte, prosím, spoločnosť Pfizer:

Tel: +421 2 3355 5500 alebo +421 908 700 268

Fax +421 2 3355 5499

e-mail: [vaspfizer@pfizer.com](mailto:vaspfizer@pfizer.com)

Tento edukačný materiál nájdete aj na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page\\_id=4795](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795)

## Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Ak sa u vášho pacienta vyskytne akýkoľvek nežiaduci účinok spojený s užívaním ELIQUISU, nahláste ho ihneď priamo na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Nežiaduce účinky môžete hlásiť aj priamo na oddelenie bezpečnosti spoločnosti Pfizer:

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Pribinova 25

811 09 Bratislava

Slovenská republika

Tel.:+421 2 3355 5500

e-mail: [SVK.AEReporting@pfizer.com](mailto:SVK.AEReporting@pfizer.com)

DÁTUM SCHVÁLENIA ŠÚKL: Október 2020 Verzia: 10, TR-852



PFIZER Luxembourg SARL

Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, [www.pfizer.sk](http://www.pfizer.sk)