

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem par zāļu riska mazināšanu

AM\_Eliquis\_Versija 4.0\_05/2021.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām pēc zāļu ieviešanas tirgū ir svarīga. Tas ļauj nepārtraukti uzraudzīt zāļu lietošanas ieguvuma/riska līdzsvaru. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **ELIQUIS® (apixaban)**

### **Ārsta rokasgrāmata**

Šī ārsta rokasgrāmata neaizstāj ELIQUIS® zāļu aprakstu (ZA). Lūdzu, iepazīstieties ar ZA, lai iegūtu pilnu informāciju par lietošanu.

**Izglītojošā materiāla mērķis ir turpināt mazināt nopietnas asiņošanas risku, kas saistīts ar ELIQUIS® lietošanu, un dot norādījumus veselības aprūpes speciālistiem šī riska novēršanai.**

Teksta pēdējās pārskatīšanas datums: 2021. gada maijs

## Saturs

<b>Pacienta brīdinājuma kartīte</b> .....	3
<b>Terapeitiskā indikācija: Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem</b>	
Devas .....	4
Samazināta deva .....	4
Izlaista deva .....	5
Pacienti ar nieru darbības traucējumiem .....	5
Pacienti ar aknu darbības traucējumiem .....	6
Pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija .....	6
Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija .....	6
<b>Terapeitiskā indikācija: Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana, kā arī recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem</b>	
Devas .....	8
Izlaista deva .....	9
Pacienti ar nieru darbības traucējumiem .....	9
Pacienti ar aknu darbības traucējumiem .....	9
Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kuriem nepieciešama trombolīze vai pulmonāla embolektomija .....	10
Pacienti ar aktīvu vēzi .....	10
<b>Terapeitiskā indikācija: Venozas trombembolijas notikumu (<i>venous thromboembolic events</i>, VTE) profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija</b>	
Devas .....	10
Izlaista deva .....	11
Pacienti ar nieru darbības traucējumiem .....	11
Pacienti ar aknu darbības traucējumiem .....	11
<b>Terapijas maiņa uz vai no ELIQUIS®</b> .....	12
<b>Pacientu grupas ar paaugstinātu asiņošanas risku</b> .....	13
<b>Operācijas un invazīvas procedūras</b> .....	16
<b>Terapijas īslaicīga pārtraukšana</b> .....	16
<b>Spinālā/ epidurālā anestēzija vai punkcija</b> .....	16
<b>Pārdozēšanas un asiņošanas novēršana</b> .....	18
<b>Koagulācijas testu izmantošana</b> .....	18
<b>Aicinājums ziņot</b> .....	20
<b>Atsauces</b> .....	20

## Pacienta brīdinājuma kartīte

Pacienta brīdinājuma kartītei jābūt visiem pacientiem, kuri saņem ELIQUIS® 2,5 mg vai 5 mg. Informējiet viņus par antikoagulantu terapijas svarīgumu un tās sekām. Pacienta brīdinājuma kartīte ir ievietota Eliquis® 2,5 mg un 5 mg iepakojumos kopā ar lietošanas instrukciju.

Pacientam jāpaskaidro, cik svarīgi turpināt ārstēšanos, un jāpastāsta, kādas ir asiņošanas pazīmes un kad jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.

Šī kartīte informē veselības aprūpes speciālistus par antikoagulantu terapiju, un tajā ir svarīga kontaktinformācija, ja rastos ārkārtas situācija.

Pacientam jāiesaka brīdinājuma kartīti pastāvīgi nēsāt līdz un uzrādīt to ikvienam veselības aprūpes speciālistam. Jāatgādina arī, ka pirms jebkuras operācijas vai invazīvas procedūras jāinformē veselības aprūpes speciālists par ārstēšanos ar ELIQUIS®.



## Terapeitiskā indikācija: Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem<sup>1,2</sup>

NVPM riska faktori ir tādi kā tranzitora išēmiska lēkme (TIL), vecums  $\geq 75$  gadi, hipertensija, cukura diabēts, simptomātiska sirds mazspēja ( $\geq$  II klase pēc NYHA klasifikācijas).

### Devas

Ieteicamā ELIQUIS® deva ir 5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā, uzdzerot ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm. Terapija jāturpina ilgstoši (1. zīmējums).

#### 1. zīmējums

 NO RĪTA	 VAKARĀ
ELIQUIS® 5 mg	ELIQUIS® 5 mg

Pacientiem, kuri nevar norīt veselas tabletes, ELIQUIS® tabletes var sasmalcināt un suspendēt ūdenī vai 5% glikozes šķīduma ūdenī (G5Ū), vai ābolu sulā vai sajaukt ar ābolu biezeni, un nekavējoties lietot iekšķīgi. Cita alternatīva - ELIQUIS® tabletes var sasmalcināt un suspendēt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi. Sasmalcinātas ELIQUIS® tabletes ūdenī, G5Ū, ābolu sulā un ābolu biezenī ir stabilas līdz 4 stundām.

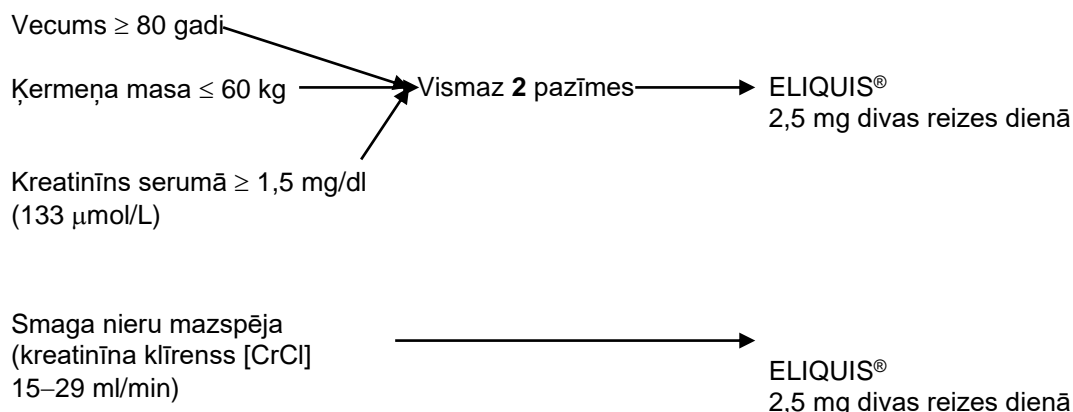
### Samazināta deva

Pacientiem, kuriem ir vismaz divas no sekojošām pazīmēm: vecums  $\geq 80$  gadi, ķermeņa masa  $\leq 60$  kg vai kreatinīns serumā  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoli/l), nozīmē ELIQUIS® ieteicamo devu lietošanai iekšķīgi pa 2,5 mg divas reizes dienā (2. zīmējums).

Arī pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss [CrCl] 15–29 ml/min) jānozīmē ELIQUIS® pa 2,5 mg divas reizes dienā (2. zīmējums).

## 2. zīmējums

### Kritēriji ELIQUIS® nozīmēšanai pa 2,5 mg divas reizes dienā



## Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, pacientam ELIQUIS® jālieto nekavējoties, un pēc tam jāturpina lietot divas reizes dienā, kā iepriekš.

## Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nieru darbības traucējumi	
Dialīze	Neiesaka lietot
Nieru mazspēja (CrCl $< 15$ ml/min)	Neiesaka lietot
Smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 15–29 ml/min)	Jāsamazina deva līdz 2,5 mg divas reizes dienā
Viegli (CrCl 51–80 ml/min) vai vidēji smagi (CrCl 30–50 ml/min) nieru darbības traucējumi	Pa 5 mg divas reizes dienā. Devas pielāgošana nav nepieciešama, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā vecumu, ķermeņa masu un/vai kreatinīna līmeni serumā, pacients atbilst kritērijiem, kuru gadījumā jālieto mazākā deva: pa 2,5 mg divas reizes dienā ( <i>skatīt sadaļā „Devas”</i> )

## Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi	
Aknu slimības, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku	Kontrindicēts
Smagi aknu darbības traucējumi	Neiesaka lietot
Viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (A vai B grupa pēc <i>Child Pugh</i> klasifikācijas)	Lietot piesardzīgi Devas pielāgošana nav nepieciešama

Pirms ELIQUIS® terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (AlAT)/ aspartātaminotransferāzes (AsAT) > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna  $\geq$  1,5 x NAR līmeni tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc ELIQUIS® uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai.

### Pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija

ELIQUIS® lietošanu var turpināt ātriju fibrilācijas pacienti, kuriem paredzēta katetra ablācija.

### Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

ELIQUIS® lietošanu var sākt vai turpināt nevalvulāras ātriju fibrilācijas (NVPM) pacienti, kuriem var būt nepieciešama kardioversija.

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, pirms kardioversijas ir jāapsver kreisā priekškambara tromba iespējamības izslēgšana, izmantojot attēl diagnostikas metodes (piemēram, transezofageālo ehokardiogrāfiju (TEE) vai skenēšanu ar datortomogrāfu (DT)) saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām. Pacientiem, kuriem konstatēts iepriekšējs intrakardiāls trombs, pirms kardioversijas jārikojas saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām.

Pacienta stāvoklis	Pacientam nepieciešama devas samazināšana?	Devu shēma
Terapijas uzsākšana ar ELIQUIS®	Nē	5 mg divas reizes dienā vismaz 2,5 dienas (5 atsevišķas devas) pirms kardioversijas
	Jā	2,5 mg divas reizes dienā vismaz 2,5 dienas (5 atsevišķas devas) pirms kardioversijas
Nepietiekams laiks 5 ELIQUIS® devu lietošanai pirms kardioversijas	Nē	10 mg piesātinošā deva vismaz 2 stundas pirms kardioversijas un pēc tam pa 5 mg divas reizes dienā.
	Jā	5 mg piesātinošā deva vismaz 2 stundas pirms kardioversijas un pēc tam pa 2,5 mg divas reizes dienā.

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija, pirms kardioversijas jāpārliecinās, vai pacients ir lietojis ELIQUIS®, kā tika nozīmēts. Lēmums par ārstēšanas sākšanu vai turpināšanu jāpieņem, ievērojot pieejamās ārstēšanas vadlīnijas saistībā ar antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem paredzēta kardioversija.

# Terapeitiskā indikācija: Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana, kā arī recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem<sup>1,2</sup>

## Devas

Akūtas DVT, kā arī PE ārstēšanai ieteicamā ELIQUIS® deva ir 10 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā pirmās 7 dienas un vēlāk 5 mg iekšķīgi divas reizes dienā, uzdzerot ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm.

Saskaņā ar pieejamajām ārstēšanas vadlīnijām īslaicīgu (vismaz 3 mēnešus ilgu) terapiju jāpamato ar uz galvenajiem pārejošiem/atgriezeniskiem riska faktoriem (piemēram, neseno bijusi operācija, trauma vai imobilizācija).

DVT un PE recidīvu profilaksei ieteicamā ELIQUIS® deva ir 2,5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā, uzdzerot ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja indikācija ir DVT un PE recidīvu profilakse, tad zāļu lietošana pa 2,5 mg divas reizes dienā jāuzsāk pēc tam, kad ir pabeigta 6 mēnešus ilga ārstēšana ar ELIQUIS®, lietojot pa 5 mg divas reizes dienā, vai citu antikoagulantu saskaņā ar 3. zīmējumā sniegtajiem norādījumiem.

### 3. zīmējums

DEVAS	☀ NO RĪTA	☾ VAKARĀ	MAKSIMĀLĀ DIENAS DEVA
<b>Akūta DVT vai PE ārstēšana (vismaz 3 mēnešus ilga terapija)</b>			
1.– 7. diena 10 mg divas reizes dienā	ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	20 mg
Sākot ar 8. dienu 5 mg divas reizes dienā	ELIQUIS® 5 mg	ELIQUIS® 5 mg	10 mg
<b>DVT un/vai PE recidīvu profilakse pēc 6 mēnešu ilgas DVT vai PE ārstēšanas ar antikoagulantiem</b>			
2,5 mg divas reizes dienā	ELIQUIS® 2,5 mg	ELIQUIS® 2,5 mg	5 mg

Visas terapijas ilgums jānosaka individuāli, kad rūpīgi izvērtēta terapijas sniegtā ieguvuma un asiņošanas riska attiecība.



Pacientiem, kuri nevar norīt veselas tabletes, ELIQUIS® tabletes var sasmalcināt un suspendēt ūdenī vai 5% glikozes šķīduma ūdenī (G5Ū), vai ābolu sulā vai sajaukt ar ābolu biezeni, un nekavējoties lietot iekšķīgi. Cita alternatīva- ELIQUIS® tabletes var sasmalcināt un suspendēt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi. Sasmalcinātas ELIQUIS® tabletes ūdenī, G5Ū, ābolu sulā un ābolu biezenī ir stabilas līdz 4 stundām.

## Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, pacientam ELIQUIS® jālieto nekavējoties, un pēc tam lietošana jāturpina divas reizes dienā, kā iepriekš.

## Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nieru darbības traucējumi	
Dialīze	Neiesaka lietot
Nieru mazspēja (CrCl < 15 ml/min)	Neiesaka lietot
Smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 15–29 ml/min)	Lietot piesardzīgi
Viegli (CrCl 51–80 ml/min) vai vidēji smagi (CrCl 30–50 ml/min) nieru darbības traucējumi	Devas pielāgošana nav nepieciešama

## Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi	
Aknu slimības, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku	Kontrindicēts
Smagi aknu darbības traucējumi	Neiesaka lietot
Viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (A vai B grupa pēc <i>Child Pugh</i> klasifikācijas)	Lietot piesardzīgi Devas pielāgošana nav nepieciešama

Pirms ELIQUIS® terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu ALAT/AsAT > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna  $\geq$  1,5 x NAR līmeni tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc ELIQUIS® uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai.

## **Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kuriem nepieciešama trombolīze vai pulmonāla embolektomija**

ELIQUIS® kā nefrakcionēta heparīna alternatīva nav ieteicams hemodinamiski nestabiliem pacientiem ar plaušu emboliju, vai kuri var saņemt trombolīzi vai pulmonālu embolektomiju.

### **Pacienti ar aktīvu vēzi**

Pacientiem ar aktīvu vēzi var būt palielināts gan venozas trombembolijas, gan asiņošanas gadījumu risks. Apsverot apiksabāna lietošanu vēža pacientiem DVT vai PE ārstēšanā, rūpīgi jāizvērtē terapijas sniegtie ieguvumi salīdzinājumā ar risku.

## **Terapeitiskā indikācija: Venozas trombembolijas notikumu (*venous thromboembolic events, VTE*) profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija<sup>1</sup>**

### **Devas**

Ieteicamā ELIQUIS® deva ir 2,5 mg, ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā ar ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm. Pirmā deva jālieto 12 līdz 24 stundas pēc operācijas.

Ārsts var apsvērt iespējamo agrīnākas antikoagulācijas sniegto guvumu VTE profilaksei, kā arī pēcoperācijas asiņošanas risku, lemjot par ievadīšanas laiku norādītajā intervālā.

Pacientiem, kuriem tiek veikta **gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija**, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir **32 līdz 38 dienas**.

Pacientiem, kuriem tiek veikta **ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija**, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir **10 līdz 14 dienas**.

Pacientiem, kuri nevar norīt veselas tabletes, ELIQUIS® tabletes var sasmalcināt un suspendēt ūdenī vai 5% glikozes šķīduma ūdenī (G5Ū), vai ābolu sulā vai sajaukt ar ābolu biezeni, un nekavējoties lietot iekšķīgi. Cita alternatīva - ELIQUIS® tabletes var sasmalcināt un suspendēt 60 ml ūdens vai G5Ū un nekavējoties ievadīt caur nazogastrālo zondi. Sasmalcinātas ELIQUIS® tabletes ūdenī, G5Ū, ābolu sulā un ābolu biezenī ir stabilas līdz 4 stundām.

## Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, pacientam ELIQUIS® jālieto nekavējoties, un pēc tam lietošana jāturpina divas reizes dienā, kā iepriekš.

## Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nieru darbības traucējumi	
Dialīze	Neiesaka lietot
Nieru mazspēja (CrCl < 15 ml/min)	Neiesaka lietot
Smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 15–29 ml/min)	Lietot piesardzīgi
Viegli (CrCl 51–80 ml/min) vai vidēji smagi (CrCl 30–50 ml/min) nieru darbības traucējumi	Devas pielāgošana nav nepieciešama

## Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi	
Aknu slimības, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski būtisku asiņošanas risku	Kontrindicēts
Smagi aknu darbības traucējumi	Neiesaka lietot
Viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (A vai B grupa pēc <i>Child Pugh</i> klasifikācijas)	Lietot piesardzīgi Devas pielāgošana nav nepieciešama

Pirms ELIQUIS® terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu AIAT/AsAT > 2 x NAR vai kopējā bilirubīna  $\geq$  1,5 x NAR līmeni tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc ELIQUIS® uzmanīgi lietojams šai pacientu grupai.

## Terapijas maiņa uz vai no ELIQUIS<sup>®</sup>1,2

No parenterālas antikoagulantu ievadīšanas var pāriet uz ELIQUIS<sup>®</sup> (un otrādi) nākamās plānotās devas laikā.

Šīs zāles nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi.

### **Pāreja no K vitamīna antagonista (KVA) uz ELIQUIS<sup>®</sup>**

Mainot pacienta terapiju no K vitamīna antagonista (KVA) uz ELIQUIS<sup>®</sup>, jāpārtrauc varfarīna vai cita KVA lietošana un ELIQUIS<sup>®</sup> jāsāk lietot tad, kad Starptautiskais standartizētais koeficients (INR- *international normalised ratio*) ir < 2,0 (4. zīmējums).

#### 4. zīmējums

Pārtraukt varfarīna vai cita KVA lietošanu



Regulāri pārbaudīt INR, kamēr tas ir < 2,0



Sākt lietot ELIQUIS<sup>®</sup> divas reizes dienā

### **Pāreja no ELIQUIS<sup>®</sup> uz KVA terapiju**

Mainot pacienta terapiju no ELIQUIS<sup>®</sup> uz KVA, ELIQUIS<sup>®</sup> jāturpina lietot vēl vismaz 2 dienas pēc KVA terapijas uzsākšanas. Pēc 2 dienu ilgas ELIQUIS<sup>®</sup> un KVA vienlaicīgas lietošanas, pirms kārtējās ELIQUIS<sup>®</sup> devas jānosaka INR. Vienlaicīga terapija ar ELIQUIS<sup>®</sup> un KVA jāturpina, kamēr INR kļūst  $\geq 2,0$ .

## Pacientu grupas ar paaugstinātu asiņošanas risku<sup>1,2</sup>

Dažām pacientu grupām ir paaugstināts asiņošanas risks, un šie pacienti **rūpīgi jānovēro**, vai viņiem neparādās asiņošanas pazīmes. ELIQUIS® jālieto **piesardzīgi** situācijās, kad ir palielināts asiņošanas risks. ELIQUIS® lietošana **jāpārtrauc**, ja sākas smaga asiņošana.

<b>Ar ievērojamu masīvas asiņošanas risku saistīti stāvokļi</b>	
<p>Tajā skaitā:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akūta klīniski nozīmīga asiņošana</li><li>• Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku</li><li>• Pašreizēja vai nesena gastrointestināla ulcerācija</li><li>• Malignas neoplazmas ar augstu asiņošanas risku</li><li>• Nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma</li><li>• Nesen veikta galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija</li><li>• Nesena intrakraniāla hemorāģija</li><li>• Diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai izteiktas intraspīnālo vai intracerebrālo asinsvadu anomālijas</li></ul>	<p>Šādos apstākļos ELIQUIS® lietošana ir <b>kontrindicēta</b></p>
<b>Mijiedarbība ar citiem hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem</b>	
<p><b>Antikoagulanti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nefrakcionētie heparīni, mazmolekulārie heparīni (piemēram, enoksaparīns, dalteparīns), heparīna derivāti (piemēram, fondaparīnukss),</li><li>• perorālie antikoagulanti (piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, dabigatrāns).</li></ul>	<p>Palielināta asiņošanas riska dēļ ELIQUIS® lietošana vienlaicīgi ar jebkuru citu antikoagulantu ir <b>kontrindicēta</b>, izņemot specifiskus gadījumus, kad tiek mainīta antikoagulanta terapija vai tiek ievadīts nefrakcionēts heparīns devās, kas nepieciešamas, lai saglabātu centrāla venoza katetra vai arteriāla katetra caurlaidību, vai kad nefrakcionēts heparīns tiek ievadīts katetra ablācijai ātriju fibrilācijas gadījumā</p>
<p><b>Trombocītu agregācijas inhibitori</b></p>	<p>ELIQUIS® vienlaicīga lietošana ar antiagregantiem paaugstina asiņošanas risku.</p> <p>ELIQUIS® jālieto ar piesardzību, nozīmējot to vienlaicīgi ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>, SSRI)/ serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (<i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i>, SNRI), nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), acetilsalicilskābi (ASS) un/vai P2Y12</p>

	<p>inhibitoriem (piemēram, klopidogrelu)</p> <p>Pieredze par vienlaicīgu lietošanu ar citiem trombocītu agregācijas inhibitoriem (piemēram, GPIIb/IIIa receptoru antagonistiem, dipiridamolu, dekstrānu un sulfīnpirazonu) vai trombolītiskiem līdzekļiem ir ierobežota. Tā kā šādi līdzekļi var palielināt asiņošanas risku, to vienlaicīga lietošana ar ELIQUIS® nav ieteicama</p>
<p><b>Faktori, kas var paaugstināt ELIQUIS® iedarbību/ ELIQUIS® līmeni plazmā</b></p>	
Nieru darbības traucējumi	<p><i>Skatīt atbilstošo punktu par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pie katras indikācijas atsevišķi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem CrCl &lt; 15 ml/min vai kuriem tiek veikta dialīze.</li> <li>Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama</li> </ul> <p><b>Pacienti ar NVPM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 15–29 ml/min) jānozīmē mazākā ELIQUIS® deva, t.i., pa 2,5 mg divas reizes dienā</li> <li>Pacientiem ar seruma kreatinīnu ≥ 1,5 mg/dl (1,33 mikromoli/L), kuri ir ≥ 80 gadus veci vai kuru ķermeņa masa ir ≤ 60 kg, jānozīmē mazākā ELIQUIS® deva, t.i., pa 2,5 mg divas reizes dienā.</li> </ul>
Gados vecāki pacienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Devas pielāgošana nav nepieciešama</li> </ul> <p><b>Pacienti ar NVPM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Devu jāpielāgo vienīgi tad, ja ir vēl citi faktori</li> </ul>
Ķermeņa masa ≤ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Devas pielāgošana nav nepieciešama</li> </ul> <p><b>Pacienti ar NVPM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Devu jāpielāgo vienīgi tad, ja ir vēl citi faktori</li> </ul>
Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 un P-gp inhibitoru lietošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>ELIQUIS® nav ieteicams pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar</li> </ul>

	sistēmiskiem azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) vai HIV proteāžu inhibitoriem (piem., ritonavīru)
Vielaiicīga lietošana ar aģentiem, kas nav ne CYP3A4, ne P-gp spēcīgi inhibitori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ELIQUIS® deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar, piemēram, amiodaronu, klaritromicīnu, diltiazēmu, flukonazolu, naproksēnu, hinidīnu un verapamilu</li> </ul>

<b>Faktori, kas var samazināt ELIQUIS® iedarbību/ ELIQUIS® līmeni plazmā</b>	
Spēcīgu CYP3A4 un P-gp induktoru vienlaicīga lietošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ELIQUIS® vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem (piem., rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) var samazināt ELIQUIS® koncentrāciju plazmā par ~50%, tādēļ jālieto ar piesardzību</li> </ul> <p><b>DVT vai PE ārstēšana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ELIQUIS® lietošana nav ieteicama</li> </ul>

## Operācijas un invazīvas procedūras<sup>1,2,3</sup>

ELIQUIS® lietošana jāpārtrauc pirms operācijām vai invazīvām procedūrām (izņemot kardioversiju vai katetra ablāciju) ar asiņošanas risku (*skatīt iepriekšējo tabulu*).

Ja operāciju vai invazīvo procedūru nav iespējams atlikt, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku. Asiņošanas risks jāsamēro ar iejaukšanās steidzamību.

Ja pacientam, kurš tiek ārstēts ar ELIQUIS®, nepieciešama plānveida operācija vai invazīva procedūra, kas saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku, ELIQUIS® lietošana jāpārtrauc pietiekami ilgu laiku pirms iejaukšanās, lai samazinātu antikoagulanta radīto asiņošanas risku. ELIQUIS® eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 stundas. Tā kā ELIQUIS® ir atgriezenisks faktora Xa inhibitors, tā pretrecēšanas aktivitātei būtu jāizzūd 24–48 stundu laikā kopš pēdējās lietotās devas.

<b>ELIQUIS® lietošanas pārtraukšana pirms plānveida operācijas/invazīvas procedūras</b>	
<b>Neliels asiņošanas risks</b> (tajā skaitā manipulācijas, kuru gadījumā sagaidāms, ka ikviena asiņošana, kas rastos, būs minimāla, tās lokalizācija nebūs kritiska un/vai asiņošana būs viegli kontrolējama ar mehānisku hemostāzi)	Vismaz <b>24 stundas</b> pirms plānotas operācijas vai invazīvas procedūras
<b>Mērens vai augsts asiņošanas risks</b> (tajā skaitā manipulācijas, kuras saistās ar klīniski nozīmīgas asiņošanas varbūtību vai kuru gadījumā asiņošanas risks nav pieļaujams)	Vismaz <b>48 stundas</b> pirms plānotas operācijas vai invazīvas procedūras (>4 eliminācijas pusperiodi)

## Terapijas īslaicīga pārtraukšana<sup>1,2</sup>

Antikoagulantu, arī ELIQUIS® terapijas pārtraukšana akūtas asiņošanas, plānotas operācijas vai invazīvas procedūras dēļ pacientiem paaugstina trombozes risku. No terapijas pārtraukumiem ir jāizvairās, un, ja kāda iemesla dēļ pretrecēšanas terapija ar ELIQUIS® uz laiku jāpārtrauc, tā ir jāatsāk, cik drīz vien iespējams, ja vien to ļauj klīniskā situācija un ir panākta adekvāta hemostāze.

## Spinālā/ epidurālā anestēzija vai punkcija<sup>1</sup>

Ja tiek veikta neuroaksiāla anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacienti, kuri trombembolisku komplikāciju novēršanai ārstējas ar trombolītiskiem līdzekļiem, ir pakļauti epidurālas vai spinālas hematomas riskam, kuru rezultātā var rasties ilglaicīga vai nepārejoša paralīze. Epidurāls vai intratekāls ilgkatets jāizņem ne vēlāk kā 5 stundas pirms ELIQUIS® pirmās devas.



### **ELIQUIS® lietošanas rekomendācijas pacientiem ar epidurālu vai intratekālu ilgkatetru**

Nav klīniskas pieredzes ELIQUIS® lietošanā pacientiem ar intratekālu vai epidurālu ilgkatetru. Ja rastos šāda vajadzība, tad, ņemot vērā ELIQUIS® farmakokinētiskās īpašības, starp ELIQUIS® pēdējo devu un katetra izņemšanu jābūt vismaz **20 līdz 30 stundu** intervālam (t.i., 2 x eliminācijas pusperiods) un pirms katetra izvilkšanas jāizlaiž vismaz viena deva. Nākamo ELIQUIS® devu drīkst lietot **ne agrāk kā 5 stundas** pēc katetra izņemšanas. Tāpat kā ar citiem jauniem antikoagulantiem, pieredze ar neuroaksiālu blokādi ir ierobežota, un tādēļ jābūt ārkārtīgi piesardzīgiem, lietojot ELIQUIS® saistībā ar neuroaksiālu blokādi (5. zīmējums).

Bieži jāpārbauda, vai pacientam nerodas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai nespēks, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana.

#### **5. zīmējums**

ELIQUIS® 2,5 mg pēdējā deva pirms intratekāla/epidurāla ilgkatetra izņemšanas

↓  
Gaidīt 20-30 stundas

↓  
Izņemt katetru

↓  
Gaidīt ≥ 5 stundas

↓  
ELIQUIS® 2,5 mg pirmā deva pēc katetra izņemšanas

## Pārdozēšanas un asiņošanas novēršana<sup>1,2</sup>

ELIQUIS® pārdozēšana var palielināt asiņošanas risku. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāizmēģina asiņošanas iemesls. Jāapsver atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze, svaigi saldētas plazmas transfūzija vai faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļoša līdzekļa ievadīšana.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos veselām pētāmajām personām 3 līdz 7 dienas iekšķīgi lietojot ELIQUIS® devās līdz 50 mg dienā (25 mg divas reizes dienā 7 dienas vai 50 mg vienu reizi dienā 3 dienas), netika novērotas klīniski būtiskas nevēlamas blakusparādības.

Veselām pētāmajām personām aktivētās ogles lietošana 2 un 6 stundas pēc 20 mg lielas ELIQUIS® devas samazināja vidējo plazmas zemlīknes laukumu (AUC- *Area under the plasma concentration*) attiecīgi par 50% un 27%, bet neietekmēja  $C_{max}$ . Vidējais eliminācijas pusperiods samazinājās no 13,4 stundām, lietojot ELIQUIS® vienu pašu, līdz 5,3 un 4,9 stundām, 2 un 6 stundas pēc ELIQUIS® lietojot aktivēto ogli. Tādējādi ELIQUIS® pārdozēšanas vai nejaušas lietošanas gadījumos var būt noderīga aktivētās ogles lietošana.

Situācijās, kad dzīvību apdraudošas vai nekontrolētas asiņošanas dēļ ir nepieciešama antikoagulācijas atcelšana, ir pieejams faktora Xa inhibitoru iedarbību atceļošs līdzeklis. Var arī apsvērt protrombīna kompleksa koncentrātu (PKK) vai rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu. ELIQUIS® farmakodinamiskās iedarbības pārtraukšana, par ko liecināja izmaiņas trombīna veidošanās testā, parādījās infūzijas beigās un sasniedza sākuma vērtību 4 stundās pēc 4-faktoru PKK 30 minūšu infūzijas sākšanas veselām pētāmajām personām. Tomēr nav klīniskas pieredzes par 4-faktoru PKK līdzekļu lietošanu, lai apturētu asiņošanu indivīdiem, kuri ir saņēmuši ELIQUIS®. Šobrīd nav pieredzes par rekombinantā VIIa faktora lietošanu personām, kuras saņem ELIQUIS®. Atkarībā no asiņošanas samazināšanās var apsvērt atkārtotu rekombinantā VIIa faktora ievadīšanu un devas titrēšanu.

Masīvas asiņošanas gadījumā atkarībā no vietējās pieejamības jāapsver koagulācijas eksperta konsultācijas nepieciešamība.

Nozīmējot iekšķīgi vienreizēju 5 mg ELIQUIS® devu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, hemodialīze samazināja plazmas zemlīknes laukumu (AUC) par 14%. Tāpēc maz ticams, ka hemodialīze var kļūt par efektīvu ELIQUIS® pārdozēšanas ārstēšanas līdzekli.

## Koagulācijas testu izmantošana<sup>1,2</sup>

ELIQUIS® lietošanas laikā nav nepieciešama regulāra iedarbības kontrole. Tomēr īpašās situācijās var būt noderīgs anti-Xa faktora tests, kad zināšanas par ELIQUIS® iedarbību var palīdzēt pieņemt klīnisko lēmumu, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumos.

### **Protrombīna laiks (PT), INR un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT)**

Lietojo terapeitisko devu, izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga izteikta dažādība. Šie testi netiek ieteikti ELIQUIS® farmakodinamiskās iedarbības novērtēšanai.

Trombīna veidošanās testā ELIQUIS® samazināja endogēno trombīna potenciālu – trombīna veidošanās rādītāju cilvēka plazmā.

### Anti-Xa faktora testi

Apiksbānam konstatēta arī anti-Xa faktora aktivitāte, par ko liecina Xa faktora enzīma aktivitātes samazināšanās, daudzos komerciālos anti-Xa faktora kompleksos, tomēr rezultāti komplektiem atšķiras. Klīnisko pētījumu dati pieejami tikai Rotachrom® heparīna hromogēnai analīzei. Anti-Xa faktora aktivitātei piemīt ļoti tieša saistība ar ELIQUIS® koncentrāciju plazmā – tai novēro maksimumu laikā, kad ELIQUIS® sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā. Saistība starp ELIQUIS® koncentrāciju plazmā un anti-Xa faktora aktivitāti ir apmēram lineāra plašam ELIQUIS® devas diapazonam.

1. tabulā redzama sagaidāmā iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte katrā indikācijā. Pacientiem, kuri ELIQUIS® lietoja VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa endoprotezēšanas operācijas, rezultātu svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,6 reizes. Pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu, kuri ELIQUIS® lietoja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 1,7 reizes. Pacientiem, kuri ELIQUIS® lietoja DVT un PE ārstēšanai vai recidivējoša DVT un PE profilaksei, rezultāti norāda, ka svārstības no augstākā līdz zemākajam līmenim bija mazāk kā 2,2 reizes.

1. tabula

<b>Sagaidāmā ELIQUIS® iedarbība uz stāvokļa stabilitāti un anti-Xa faktora aktivitāte</b>				
	<b>ELIQUIS® C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>ELIQUIS® C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>ELIQUIS® anti-Xa faktora aktivitāte maks. (SV/ml)</b>	<b>ELIQUIS® anti-Xa faktora aktivitāte min. (SV/ml)</b>
	Mediāna [5.; 95. procentīle]			
<b>VTE profilakse: gūžas vai ceļa plānveida endoprotezēšanas operācija</b>				
2,5 mg divas reizes dienā	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<b>Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse: NVPM</b>				
2,5 mg divas reizes dienā *	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg divas reizes dienā	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<b>DVT un PE terapija, DVT un PE recidīvu profilakse (VTEt)</b>				
2,5 mg divas reizes dienā	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg divas reizes dienā	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg divas reizes dienā	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Populācija ar pielāgotu devu pēc 2 no 3 devu samazināšanas kritērijiem kā norādīts 2.zīmējumā.

## Aicinājums ziņot

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv), klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci” un izvēloties “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm”. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438”.

Par novērotajām blakusparādībām Jūs varat ziņot arī Pfizer uz e-pastu: [LVA.AEReporting@pfizer.com](mailto:LVA.AEReporting@pfizer.com). Papildu informācijas iegūšanai, lūdzu, sazinieties ar Pfizer Luxembourg SARL filiāli Latvijā, Matrožu iela 15A, Rīga, LV-1048, tālrunis +371 67035775.

## Atsauces

1. *Bristol-Mayers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 2,5 mg apvalkotās tabletes zāļu apraksts.*
2. *Bristol-Mayers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 5 mg apvalkotās tabletes zāļu apraksts.*
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*

Teksta pēdējās pārskatīšanas datums: 2021. gada maijs.