

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

ELIQUIS (apixaban) οδηγός συνταγογράφησης

Αυτός ο Οδηγός Συνταγογράφησης δεν υποκαθιστά την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του ELIQUIS®. Παρακαλούμε όπως συμβουλευτείτε την ΠΧΠ για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες.

Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό παρέχεται για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου της αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση του ELIQUIS®, και για την καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας στην αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου.

Ημερομηνία έγκρισης ΕΟΦ: [12/2024]

Ημερομηνία εσωτερικής έγκρισης: [11/2024]

Αριθμός τοπικής έγκρισης: 105548/5-12-2024

Έκδοση: 12.2



Bristol Myers Squibb™



Eliquis
apixaban

Πίνακας περιεχομένων

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς	4
Θεραπευτική ένδειξη ενηλίκων: Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση $\geq II$) ^{1,2} (δισκία 2,5mg, 5mg)	5
Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενηλίκων	5
Μείωση της δόσης ενηλίκων	5
Παράλειψη δόσης ενηλίκων	6
Ενήλικοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία	6
Ενήλικοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία	7
Ενήλικοι ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα	7
Ενήλικοι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή	7
Θεραπευτική ένδειξη ενηλίκων: Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) (Φλεβική Θρομβοεμβολή/ΦΘΕ) και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενηλίκους ^{1,2} (δισκία 2,5mg, 5mg)	9
Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενηλίκων	9
Παράλειψη δόσης ενηλίκων	10
Ενήλικοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία	10
Ενήλικοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία	10
Αιμοδυναμικά ασταθείς ενήλικοι ασθενείς με ΠΕ ή ενήλικοι ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή	11
Ενήλικοι ασθενείς με ενεργό καρκίνο	11
Θεραπευτική ένδειξη ενηλίκων: Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος ¹ (δισκία 2,5mg).....	12
Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενηλίκων	12
Παράλειψη δόσης ενηλίκων	12
Ενήλικοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.....	13
Ενήλικοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία	13
Παιδιατρική θεραπευτική ένδειξη: Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως	

κάτω των 18 ετών ^{1,2,3,4,5,6} (δισκία 2,5mg, 5mg, κοκκία σε ανοιγόμενη κάψουλα 0,15mg, επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο 0,5mg, 1,5mg, 2mg).....	14
Συνιστώμενο παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα.....	14
Παράλειψη παιδιατρικής δόσης.....	15
Παιδιατρικοί ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.....	16
Παιδιατρικοί ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία	16
Αλλαγή από και σε ELIQUIS ^{®1,2,3,4,5,6}	18
Πληθυσμοί σε δυνητικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ^{1,2,3,4,5,6}	19
Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες ^{1,2,7}	23
Προσωρινή διακοπή ^{1,2,3,4,5,6}	23
Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση ¹	24
Διαχείριση υπερδοσολογίας και αιμορραγίας ^{1,2,3,4,5,6}	26
Χρήση των εξετάσεων πήξης ^{1,2,3,4,5,6}	27
Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου	31
Πού μπορείτε να βρείτε περισσότερες πληροφορίες.....	32
Βιβλιογραφικές παραπομπές	32

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Σε κάθε ασθενή στον οποίο χορηγείται ELIQUIS® πρέπει να παρέχεται μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και να εξηγούνται η σημαντικότητα και οι συνέπειες της αντιπηκτικής θεραπείας. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς περιλαμβάνεται μέσα σε όλες τις συσκευασίες του ELIQUIS® (0,15 mg κοκκία σε καψάκια για άνοιγμα, 0,5 mg επικαλυμμένα κοκκία συσκευασμένα σε φακελίσκους των 0,5 mg, 1,5 mg και 2 mg, 2,5 mg και 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία), μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Ειδικότερα, ο συνταγογράφων πρέπει να ενημερώσει τους ασθενείς ή τους φροντιστές σχετικά με τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία, τα σημεία ή τα συμπτώματα της αιμορραγίας και τότε να ζητήσουν τη φροντίδα από έναν επαγγελματία υγείας.

Η συγκεκριμένη Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς παρέχει πληροφορίες στους επαγγελματίες υγείας για την αντιπηκτική θεραπεία και περιέχει σημαντικές πληροφορίες επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης.

Στους ασθενείς ή στους φροντιστές θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να έχουν πάντα την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς μαζί τους ανά πάσα στιγμή και να την επιδεικνύουν σε κάθε επαγγελματία υγείας ο οποίος σχετίζεται με την φροντίδα τους. Πρέπει επίσης να τους υπενθυμιστεί η ανάγκη να ενημερώνουν τους επαγγελματίες υγείας οι οποίοι συμμετέχουν στην φροντίδα τους ότι λαμβάνουν ELIQUIS® αν χρειάζονται εγχείρηση ή επεμβατική διαδικασία.

Θεραπευτική ένδειξη ενηλίκων: Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση $\geq II$)^{1,2} (δισκία 2,5mg, 5mg)

Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενηλίκων

Η συνιστώμενη δόση του ELIQUIS® είναι 5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως με νερό, με ή χωρίς φαγητό. Η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια (Εικόνα 1).

Εικόνα 1



Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία ELIQUIS® μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% (G5W) ή σε χυμό μήλου ή αναμειγμένα με πολτό μήλου. Εναλλακτικά, τα δισκία ELIQUIS® μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή G5W. Τα θρυμματισμένα δισκία ELIQUIS® παραμένουν σταθερά στο νερό, σε G5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

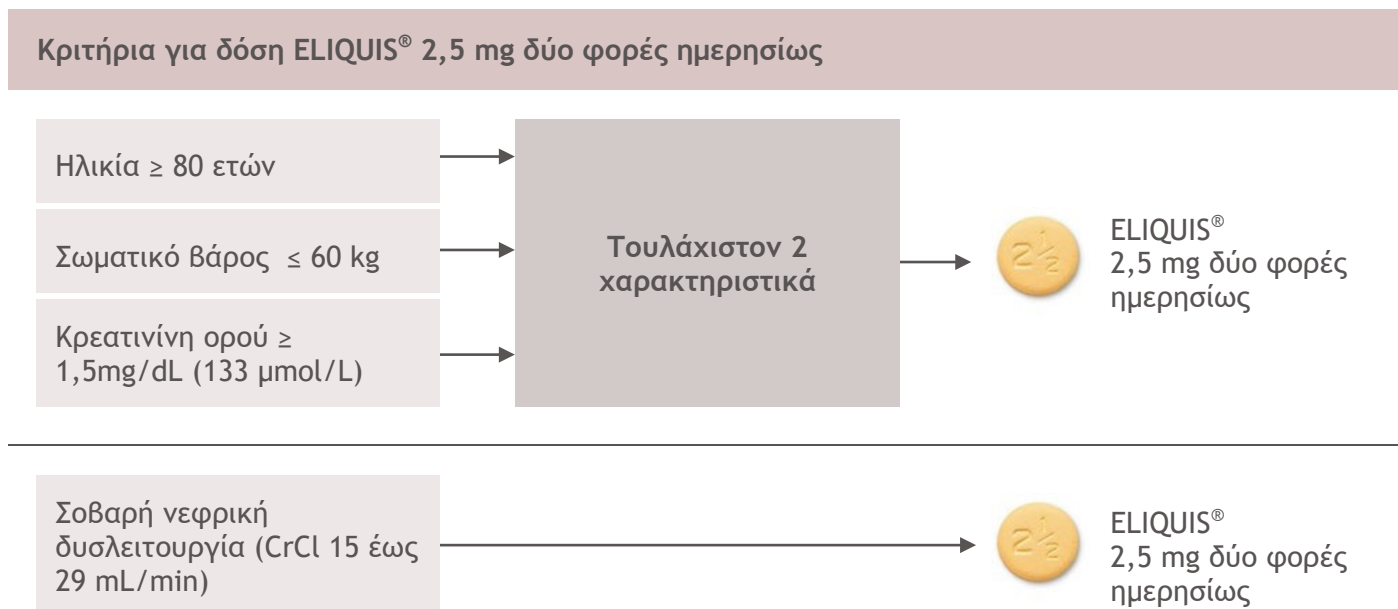
Μείωση δόσης ενηλίκων

Η συνιστώμενη δόση του ELIQUIS® είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως

σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ηλικία ≥ 80 ετών, σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) (Εικόνα 2).

Σε ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15 έως 29 mL/min), για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την μικρότερη δόση του ELIQUIS® 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (Εικόνα 2).

Εικόνα 2



Παράλειψη δόσης ενηλίκων

Μια παραλειφθείσα πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια παραλειφθείσα βραδινή δόση μπορεί να ληφθεί μόνο το ίδιο βράδυ, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δύο δόσεις το επόμενο πρωί. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την πρόσληψη της τακτικής δόσης δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με τις συστάσεις την επόμενη ημέρα.

Ενήλικοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρική δυσλειτουργία	
Αιμοκάθαρση	Δεν συνιστάται
Νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 15 mL/min)	Δεν συνιστάται
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 mL/min)	Μείωση δόσης σε 2,5 mg δύο φορές ημερησίως

Ήπια (CrCl 51 έως 80 mL/min) ή μέτρια (CrCl 30 έως 50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία

5 mg δύο φορές ημερησίως. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκτός εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για μείωση της δόσης σε 2,5 mg δύο φορές ημερησίως βάσει ηλικίας, σωματικού βάρους και/ή κρεατινίνης ορού (ανατρέψτε στην ενότητα: Μείωση της δόσης ενηλίκων)

Ενήλικοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία	
Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας	Αντενδείκνυται
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	Δεν συνιστάται
Ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child Pugh A ή B)	Να χρησιμοποιείται με προσοχή Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης

Πριν από την έναρξη του ELIQUIS®, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) > 2x ULN ή ολική χολερυθρίνη $\geq$ 1,5x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το ELIQUIS® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ενήλικοι ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα

Το ELIQUIS® μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.

Ενήλικοι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η χορήγηση του ELIQUIS® μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, οι οποίοι μπορεί να έχουν ανάγκη για καρδιομετατροπή.

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλεισμού θρόμβου αριστερού κόλπου με προσπέλαση με απεικονιστική καθοδήγηση [π.χ. διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (TEE) ή αξονική τομογραφία (CT)] πριν από την καρδιομετατροπή, σε συμφωνία με τις καθιερωμένες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες. Για ασθενείς που έχει εντοπιστεί προγενέστερος ενδοκαρδιακός θρόμβος, θα πρέπει να ακολουθούνται οι καθιερωμένες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν την καρδιομετατροπή.

Κατάσταση ασθενούς	Ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για τη μείωση της δόσης;	Δοσολογικό σχήμα
Έναρξη της θεραπείας με ELIQUIS®	Όχι	5 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) πριν από την καρδιομετατροπή
	Ναι	2,5 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) πριν από την καρδιομετατροπή
Ανεπαρκής χρόνος πριν από την καρδιομετατροπή* για την χορήγηση του αναμενόμενου δοσολογικού σχήματος των 5 εφάπαξ δόσεων του ELIQUIS® για 2,5 ημέρες	Όχι	Δόση φόρτισης 10 mg, τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg δύο φορές ημερησίως
	Ναι	Δόση φόρτισης 5 mg, τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή, ακολουθούμενη από χορήγηση 2,5 mg δύο φορές ημερησίως

* Οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο ελέγχου για κοιλιακό θρόμβο πριν από την καρδιομετατροπή.

Για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή, θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει ELIQUIS®, σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις συστάσεις των καθιερωμένων κατευθυντήριων κλινικών οδηγιών για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Θεραπευτική ένδειξη ενηλίκων: Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) (Φλεβική Θρομβοεμβολή/ΦΘΕ) και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες ^{1, 2} (δισκία 2,5mg, 5mg)

Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενηλίκων

Η συνιστώμενη δόση του ELIQUIS® για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ είναι 10 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα, για τις επόμενες ημέρες, από 5mg, χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως με νερό, με ή χωρίς φαγητό.

Σύμφωνα με τις διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, η βραχυχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες παροδικού κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση).

Η συνιστώμενη δόση του ELIQUIS® για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ είναι 2,5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως με νερό, με ή χωρίς φαγητό.

Όταν ενδείκνυται πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας με ELIQUIS® 5 mg δύο φορές ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3

Δοσολογικό σχήμα	 Πρωί	 Βράδυ	Ημερήσια δόση
Θεραπεία οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ (τουλάχιστον 3 μήνες):			
Ημέρα 1-7: 10 mg δύο φορές ημερησίως	 ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg	20 mg
Ημέρα 8 και μετέπειτα: 5 mg δύο φορές ημερησίως	 ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg	10 mg

Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από συμπλήρωση 6 μηνών αντιπηκτικής θεραπείας:

2,5 mg δύο φορές
ημερησίως



5 mg

Η διάρκεια της συνολικής θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία ELIQUIS® μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% (G5W) ή σε χυμό μήλου ή αναμεμιγμένα με πολτό μήλου. Εναλλακτικά, τα δισκία ELIQUIS® μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή G5W. Τα θρυμματισμένα δισκία ELIQUIS® παραμένουν σταθερά στο νερό, σε G5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

Παράλειψη δόσης ενηλίκων

Μια παραλειφθείσα πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια παραλειφθείσα βραδινή δόση μπορεί να ληφθεί μόνο το ίδιο βράδυ, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δύο δόσεις το επόμενο πρωί. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την πρόσληψη της τακτικής δόσης δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με τις συστάσεις την επόμενη ημέρα.

Ενήλικοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρική δυσλειτουργία	
Αιμοκάθαρση	Δεν συνιστάται
Νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 15 mL/min)	Δεν συνιστάται
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 mL/min)	Να χρησιμοποιείται με προσοχή
Ήπια (CrCl 51 έως 80 mL/min) ή μέτρια (CrCl 30 έως 50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης

Ενήλικοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας	Αντενδείκνυται
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	Δεν συνιστάται
Ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child Pugh A ή B)	Να χρησιμοποιείται με προσοχή Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης

Πριν από την έναρξη του ELIQUIS®, πρέπει να διερευνάται με εργαστηριακές εξετάσεις η ηπατική λειτουργία. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST > 2x ULN ή ολική χολερυθρίνη $\geq$ 1,5x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το ELIQUIS® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ενήλικοι ασθενείς με ΠΕ ή ενήλικοι ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το ELIQUIS® δεν συνιστάται ως εναλλακτική επιλογή της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με ΠΕ οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ELIQUIS® δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ενήλικοι ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο τόσο φλεβικής θρομβοεμβολής όσο και αιμορραγικών επεισοδίων.

Όταν εξετάζεται το ELIQUIS® για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση των οφελών έναντι των κινδύνων.

Θεραπευτική ένδειξη ενηλίκων: Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος¹ (δισκία 2,5mg)

Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενηλίκων

Η συνιστώμενη δόση του ELIQUIS[®] είναι 2,5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως με νερό, με ή χωρίς φαγητό. Η αρχική δόση πρέπει να ληφθεί 12 έως 24 ώρες μετά την επέμβαση.

Οι γιατροί μπορεί να λάβουν υπόψη τα πιθανά οφέλη από προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή για την προφύλαξη έναντι ΦΘΕ, όπως επίσης και τους κινδύνους της μετεγχειρητικής αιμορραγίας κατά τη λήψη της απόφασης για τον χρόνο χορήγησης μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου, η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 32 έως 38 ημέρες.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος, η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10 έως 14 ημέρες.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία ELIQUIS[®] μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% σε νερό (G5W) ή σε χυμό μήλου ή αναμεμιγμένα με πολτό μήλου. Εναλλακτικά, τα δισκία ELIQUIS[®] μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογραφαστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή G5W. Τα θρυμματισμένα δισκία ELIQUIS[®] παραμένουν σταθερά στο νερό, σε G5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

Παράλειψη δόσης ενηλίκων

Μια παραλειφθείσα πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια παραλειφθείσα βραδινή δόση μπορεί να ληφθεί μόνο το ίδιο βράδυ, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δύο δόσεις το επόμενο πρωί. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την πρόσληψη της τακτικής δόσης δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με τις συστάσεις την επόμενη ημέρα.

Ενήλικοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρική δυσλειτουργία	
Αιμοκάθαρση	Δεν συνιστάται
Νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 15 mL/min)	Δεν συνιστάται
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 mL/min)	Να χρησιμοποιείται με προσοχή
Ήπια (CrCl 51 έως 80 mL/min) ή μέτρια (CrCl 30 έως 50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης

Ενήλικοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία	
Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας	Αντενδείκνυται
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	Δεν συνιστάται
Ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child Pugh A ή B)	Να χρησιμοποιείται με προσοχή Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης

Πριν από την έναρξη του ELIQUIS®, πρέπει να διερευνάται με εργαστηριακές εξετάσεις η ηπατική λειτουργία. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST > 2x ULN ή ολική χολερυθρίνη ≥ 1,5x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το ELIQUIS® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρική θεραπευτική ένδειξη: Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών^{1,2,3,4,5,6} (δισκία 2,5mg, 5mg, κοκκία σε ανοιγόμενη κάψουλα 0,15mg, επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο 0,5mg, 1,5mg, 2mg)

Το ELIQUIS® δεν συνιστάται για χρήση σε νεογνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες εκτός από την θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Συνιστώμενο παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα

Η θεραπεία με ELIQUIS® για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών θα πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.

Η συνιστώμενη δόση του ELIQUIS® βασίζεται στο σωματικό βάρος του ασθενούς (Πίνακας 1). Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλίμακα σωματικού βάρους καθώς εξελίσσεται η θεραπεία.

Για σωματικό βάρος που δεν αναφέρεται στον πίνακα δοσολογίας, δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας της ΦΘΕ στον παιδιατρικό πληθυσμό, η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους και του κινδύνου αιμορραγίας.

Πίνακας 1

Συστάσεις δόσης του ELIQUIS® για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ανάλογα με το σωματικό βάρος σε kg

Φαρμακοτεχνικές μορφές	Σωματικό βάρος	Ημέρα 1-7		Ημέρα 8 και έπειτα	
		Δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη ημερήσια δόση	Δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη ημερήσια δόση
Κοκκία σε καψάκια για άνοιγμα 0,15 mg Επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	4 έως < 5 kg	0,6 mg δύο φορές ημερησίως	1,2 mg	0,3 mg δύο φορές ημερησίως	0,6 mg
	5 έως < 6 kg	1,0 mg δύο φορές ημερησίως	2,0 mg	0,5 mg δύο φορές ημερησίως	1,0 mg
	6 έως < 9 kg	2,0 mg δύο φορές ημερησίως	4,0 mg	1,0 mg δύο φορές ημερησίως	2,0 mg
	9 έως < 12 kg	3,0 mg δύο φορές ημερησίως	6,0 mg	1,5 mg δύο φορές ημερησίως	3,0 mg
	12 έως < 18 kg	4,0 mg δύο φορές ημερησίως	8,0 mg	2,0 mg δύο φορές ημερησίως	4,0 mg
	18 έως < 25 kg	6,0 mg δύο φορές ημερησίως	12,0 mg	3,0 mg δύο φορές ημερησίως	6,0 mg
	25 έως < 35 kg	8,0 mg δύο φορές ημερησίως	16,0 mg	4,0 mg δύο φορές ημερησίως	8,0 mg
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 2,5 mg και 5,0 mg	≥ 35 kg	10,0 mg δύο φορές ημερησίως	20,0 mg	5,0 mg δύο φορές ημερησίως	10,0 mg

Παράλειψη παιδιατρικής δόσης

Μια παραλειφθείσα πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια παραλειφθείσα βραδινή δόση μπορεί να ληφθεί μόνο το ίδιο βράδυ, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δύο δόσεις το επόμενο πρωί. Ο

ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την πρόσληψη της τακτικής δόσης δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με τις συστάσεις την επόμενη ημέρα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το ELIQUIS® δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και επομένως δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το ELIQUIS®. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών, η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ορίζεται ως ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερος από 30 mL/min/1,73 m² επιφάνειας σώματος (BSA). Στη μελέτη CV185325, σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών, οι τιμές ουδού που ορίζουν τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ανά φύλο και μεταγεννητική ηλικία συνοψίζονται στον Πίνακα 2 παρακάτω. Η καθεμία αντιστοιχεί σε eGFR < 30 mL/min/1,73 m² BSA για ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών.

Πίνακας 2

Τιμές ουδού επιλεξιμότητας eGFR για τη μελέτη CV185325		
Μεταγεννητική ηλικία (φύλο)	Εύρος αναφοράς GFR (mL/min/1,73 m ²)	Τιμή ουδού επιλεξιμότητας για eGFR*
1 εβδομάδα (άρρενα και θήλεα)	41 ± 15	≥ 8
2-8 εβδομάδες (άρρενα και θήλεα)	66 ± 25	≥ 12
> 8 εβδομάδες έως < 2 έτη (άρρενα και θήλεα)	96 ± 22	≥ 22
2-12 έτη (άρρενα και θήλεα)	133 ± 27	≥ 30
13-17 έτη (άρρενα)	140 ± 30	≥ 30
13-17 έτη (θήλεα)	126 ± 22	≥ 30

*Τιμή ουδού επιλεξιμότητας για τη συμμετοχή στη μελέτη CV185325, όπου ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε σύμφωνα με την επικαιροποιημένη εξίσωση Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Αυτή η τιμή ουδού σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιστοιχούσε στην τιμή eGFR κάτω από την οποία ένας υποψήφιος ασθενής θεωρούνταν ότι είχε «ανεπαρκή νεφρική λειτουργία» που απέκλειε τη συμμετοχή στη μελέτη CV185325. Κάθε τιμή ουδού ορίστηκε ως eGFR < 30% 1 τυπικής απόκλισης (SD) κάτω από το εύρος αναφοράς του GFR για την ηλικία και το φύλο. Οι τιμές ουδού για ασθενείς ηλικίας < 2 ετών αντιστοιχούν σε eGFR < 30 mL/min/1,73 m², που αποτελεί τον συμβατικό ορισμό της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς ηλικίας > 2 ετών.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το ELIQUIS® δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Πριν από την έναρξη του ELIQUIS[®], πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Αλλαγή από και σε ELIQUIS®^{1,2,3,4,5,6}

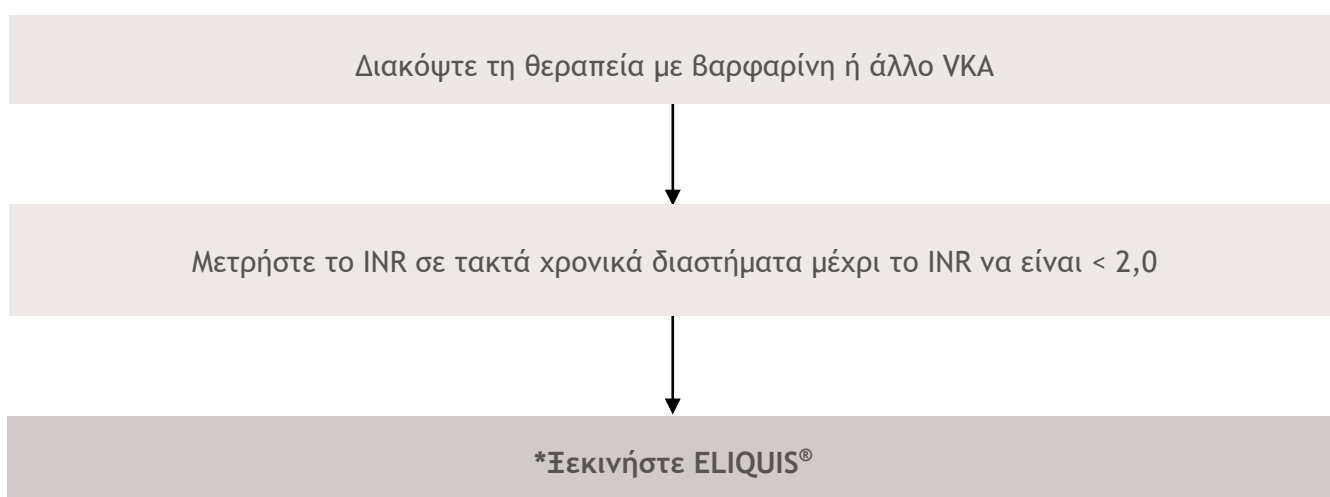
Η αλλαγή θεραπείας από παρεντερικά αντιπηκτικά σε ELIQUIS® (και αντίστροφα) μπορεί να γίνει στην επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αλλαγή της θεραπείας από ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε ELIQUIS®

Κατά τη μετάβαση ασθενών (ενήλικοι και παιδιατρικοί) από θεραπεία με VKA σε ELIQUIS®, πρέπει να διακόπτεται η βαρφαρίνη ή άλλη θεραπεία με VKA και να ξεκινά ELIQUIS® όταν το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR) είναι $< 2,0$ (Εικόνα 4).

Εικόνα 4



* Αναφερθείτε στις συστάσεις δοσολογίας ανά ένδειξη

Αλλαγή της θεραπείας από ELIQUIS® σε VKA

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Κατά τη μετάβαση ενήλικων ασθενών από θεραπεία με ELIQUIS® σε VKA, θα πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του ELIQUIS® για 2 τουλάχιστον ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης του ELIQUIS® με θεραπεία με VKA, πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του ELIQUIS®. Η συγχορήγηση του ELIQUIS® με θεραπεία με VKA πρέπει να συνεχιστεί έως ότου το INR είναι $\geq 2,0$.

Πληθυσμοί σε δυνητικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας^{1,2,3,4,5,6}

Πολλές υπο-ομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του ELIQUIS® σε αυτούς τους ασθενείς είτε αντενδείκνυται, είτε δεν συνιστάται ή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παρακάτω πίνακες).

Βλάβη ή πάθηση με σημαντικό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας

Περιλαμβάνονται:

- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας
- Παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση
- Παρουσία κακοθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
- Πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση νωτιαίου μυελού
- Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή οφθαλμολογική επέμβαση
- Πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία
- Γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οισοφαγικοί κίρσοι, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές

Περιπτώσεις όπου το ELIQUIS® **αντενδείκνυται**

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Αντιπηκτικά

- Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, π.χ. ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, παράγωγα ηπαρίνης, π.χ. fondaparinux
- Από του στόματος αντιπηκτικά, π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, dabigatran

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, η ταυτόχρονη θεραπεία με ELIQUIS® και οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα **αντενδείκνυται**, εκτός υπό ειδικές συνθήκες μετάβασης σε άλλη αντιπηκτική θεραπεία όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση του κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα, ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

Αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Η ταυτόχρονη χρήση του ELIQUIS® με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας

Το ELIQUIS® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) και/ή αναστολείς P2Y12 (π.χ. κλοπιδογρέλης). Υπάρχει περιοσμένη εμπειρία συγχρηγόησης με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, διπυριδαμόλη, δεξτράνη και σουλφινοπιραζόνη) ή θρομβολυτικούς παράγοντες. Καθώς τέτοιοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η συγχρηγόηση του ELIQUIS® με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται.

Παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση σε ELIQUIS®/αυξήσουν τα επίπεδα του ELIQUIS® στο πλάσμα

Νεφρική δυσλειτουργία

Δείτε τις ενότητες για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις δοσολογικές συστάσεις για κάθε ξεχωριστή ένδειξη

- Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε οποιαδήποτε μορφή αιμοκάθαρσης
- Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ΜΒΚΜ

- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 mL/min) θα πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση ELIQUIS® των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως
- Ασθενείς με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ (133 $\mu\text{mol/L}$) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή βάρος σώματος $\leq 60 \text{ kg}$ πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση ELIQUIS® των 2,5 mg δύο φορές

Ηλικιωμένοι	ημερησίως Πρόληψη και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης Ασθενείς με ΜΒΚΜ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκτός εάν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες
Ενήλικοι με χαμηλό σωματικό βάρος ≤ 60 kg	Πρόληψη και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης Ασθενείς με ΜΒΚΜ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκτός εάν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες
Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp	Το ELIQUIS® δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία, όπως με αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη)
Ταυτόχρονη χρήση με παράγοντες που δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το ELIQUIS® όταν συγχωρηγείται, για παράδειγμα, με αμιοδαρόνη, κλαριθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ναπροξένη, κινιδίνη και βεραπαμίλη

Παράγοντες που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε ELIQUIS® /μειώσουν τα επιπέδα του ELIQUIS® στο πλάσμα

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp	Η ταυτόχρονη χρήση του ELIQUIS® με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp [π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή το φαρμακευτικό βότανο βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)] μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της έκθεσης σε ELIQUIS® περίπου κατά 50% και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και
---	--

συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με
ΜΒΚΜ και για την πρόληψη
υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ ή ΠΕ

- Το ELIQUIS® δεν συνιστάται

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά. Τα δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παραπάνω ελήφθησαν σε ενήλικες και οι σχετικές προειδοποιήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ELIQUIS® θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών. Το ELIQUIS® πρέπει να διακοπεί αν προκύψει σοβαρή αιμορραγία.

Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες^{1,2,7}

Το ELIQUIS® θα πρέπει να διακόπτεται πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ή πριν από επεμβατικές διαδικασίες (εξαιρουμένης της καρδιομετατροπής και της κατάλυσης με καθετήρα) με κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παρακάτω πίνακα).

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Στην περίπτωση που ένας ασθενής που λαμβάνει ELIQUIS® χρειάζεται να υποβληθεί σε μία εκλεκτική διαδικασία όπως χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, το ELIQUIS® πρέπει να διακόπτεται για μία επαρκή χρονική περίοδο πριν την διαδικασία ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με το αντιπηκτικό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ELIQUIS® είναι περίπου 12 ώρες. Δεδομένου ότι το ELIQUIS® είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας του παράγοντα Χα, η αντιπηκτική του δράση πρέπει να αποδράμει εντός 24 έως 48 ωρών από την τελευταία χορηγηθείσα δόση.

Διακοπή του ELIQUIS® πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση/επεμβατική διαδικασία

Χαμηλός κίνδυνος αιμορραγίας
(περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες η αιμορραγία, εάν συμβεί, θα είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται και/ή εύκολα ελεγχόμενη)

Τουλάχιστον **24 ώρες** πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ή την επεμβατική διαδικασία

Μέτριος ή υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας
(περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας θα ήταν μη αποδεκτός)

Τουλάχιστον **48 ώρες** πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ή την επεμβατική διαδικασία

Προσωρινή διακοπή^{1,2,3,4,5,6}

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου του ELIQUIS®, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ή επεμβατικές διαδικασίες, θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι παρεκκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν, για οποιαδήποτε αιτία, απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με ELIQUIS®, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό, εφόσον η κλινική κατάσταση το

επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση¹

Όταν χρησιμοποιείται ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή ενδοραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Μετεγχειρητικά, οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδοραχιαίοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν τουλάχιστον 5 ώρες πριν από την πρώτη δόση ELIQUIS®.

Οδηγίες σχετικά με τη χρήση του ELIQUIS® σε ασθενείς με μόνιμους ενδοραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση του ELIQUIS® με μόνιμους ενδοραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες. Σε περίπτωση που υπάρχει τέτοια ανάγκη και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών δεδομένων του ELIQUIS®, πρέπει να παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 20 έως 30 ωρών (δηλ. 2 x ημίσεια ζωή) μεταξύ της τελευταίας δόσης του ELIQUIS® και της αφαίρεσης του καθετήρα και πρέπει να παραληφθεί τουλάχιστον μία δόση πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση του ELIQUIS® πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Όπως με όλα τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα, η εμπειρία με νευραξονικό αποκλεισμό είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, συνιστάται πολύ μεγάλη προσοχή κατά τη χρήση του ELIQUIS® επί παρουσίας νευραξονικού αποκλεισμού (Εικόνα 5).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου κύστης). Αν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση, απαιτούνται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία.

Εικόνα 5



Τελευταίο δισκίο πριν την αφαίρεση του
επισκληρίδιου/ενδοραχιαίου καθετήρα



Αναμονή για 20 έως 30 ώρες



Αφαίρεση καθετήρα



Αναμονή για ≥ 5 ώρες



Πρώτο δισκίο μετά την αφαίρεση του καθετήρα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα κεντρικού νευρικού συστήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ λαμβάνουν ELIQUIS®. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε το ELIQUIS® και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ενός βραχείας δράσης παρεντερικού αντιπηκτικού.

Διαχείριση υπερδοσολογίας και αιμορραγίας^{1,2,3,4,5,6}

Η υπερδοσολογία του ELIQUIS® μπορεί να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης της κατάλληλης θεραπείας, π.χ. χειρουργική αιμόσταση, η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, ή η χορήγηση ενός παράγοντα αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Χα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το από του στόματος χορηγούμενο ELIQUIS® σε υγιή ενήλικα άτομα, σε δόσεις έως 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες ή 50 mg μία φορά ημερησίως για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg ELIQUIS® μείωσε την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max}. Η μέση ημίσεια ζωή μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν το ELIQUIS® χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες, αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά το ELIQUIS®. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ELIQUIS® ή της τυχαίας κατάποσης.

Η αιμοκάθαρση (dialysis) μείωσε την AUC κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου όταν χορηγήθηκε μία άπαξ δόση ELIQUIS® των 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση (dialysis) δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με ELIQUIS®.

Για καταστάσεις στις οποίες απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δραστηριότητας, λόγω

απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, είναι διαθέσιμος ένας παράγοντας αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Χα (το andexanet alfa) για ενήλικες. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του ELIQUIS®, όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης PCC-4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC-4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει το ELIQUIS®. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa σε άτομα που λαμβάνουν ELIQUIS®. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (το andexanet alfa) ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του ELIQUIS® δεν έχει τεκμηριωθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (ανατρέξτε περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί επίσης η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η χορήγηση συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η συμβουλή ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

Χρήση των εξετάσεων πήξης^{1,2,3,4,5,6}

Παρόλο που η θεραπεία με ELIQUIS® δεν απαιτεί τακτική κλινική παρακολούθηση της έκθεσης, μία βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία μέτρησης του αντι Χα παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές καταστάσεις, στις οποίες η γνώση της έκθεσης στο ELIQUIS® μπορεί να βοηθήσει στην λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος, στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση, είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του ELIQUIS®.

Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, το ELIQUIS® μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Έλεγχοι κατά του Παράγοντα Χα (αντι-Fxa)

Έχει αποδειχτεί επίσης η δράση του ELIQUIS® κατά του FXa (AXA) μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του FXa σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα αντι-Χα παράγοντα, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ενήλικες είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom Heparin χρωμογόνο δοκιμασία. Η AXA παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση του ELIQUIS® στο πλάσμα, φτάνοντας στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων του ELIQUIS® στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ELIQUIS® στο πλάσμα και της AXA είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων ELIQUIS®.

Ο Πίνακας 3 δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και την AXA για κάθε ένδειξη ενηλίκων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ELIQUIS® για την πρόληψη ΦΘΕ μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,6 φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς με MBKM που λαμβάνουν ELIQUIS® για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μία διακύμανση μικρότερη από 1,7 φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ELIQUIS® για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μία διακύμανση μικρότερη από 2,2 φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα.

Πίνακας 3

Προβλεπόμενη έκθεση σε ELIQUIS® σε σταθερή κατάσταση και δράση κατά του Παράγοντα Χα				
	ELIQUIS® Cmax (ng/mL)	ELIQUIS® Cmin (ng/mL)	Μέγιστη ELIQUIS® AXA (IU/mL)	Ελάχιστη ELIQUIS® AXA (IU/mL)
Διάμεσος [5ο, 95ο εκατοστημόριο]				
Πρόληψη της ΦΘΕ: Εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος				
2,5 mg δύο φορές ημερησίως	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: MBKM				
2,5 mg δύο φορές ημερησίως*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg δύο φορές ημερησίως	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ				
2,5 mg δύο φορές ημερησίως	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg δύο φορές ημερησίως	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg δύο φορές ημερησίως	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Πληθυσμός προσαρμοσμένης δόσης βάσει τουλάχιστον 2 εκ των 3 κριτηρίων μείωσης δόσης όπως φαίνεται στην Εικόνα 2

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παιδιατρικές μελέτες του ELIQUIS® χρησιμοποίησαν τον προσδιορισμό ELIQUIS® Υγρού Αντι-Χα STA®. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν ότι η γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ELIQUIS® και της ΑΧΑ συνάδει με τη σχέση που έχει τεκμηριωθεί προηγουμένως στους ενήλικες. Αυτό ενισχύει τον τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης του ELIQUIS® ως εκλεκτικού αναστολέα του Παράγοντα Χα. Ο Πίνακας 4 δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και την ΑΧΑ για κάθε παιδιατρική μελέτη.

Πίνακας 4

Προβλεπόμενη έκθεση σε ELIQUIS® σε σταθερή κατάσταση και δράση κατά του Παράγοντα Χα στον παιδιατρικό πληθυσμό				
	ELIQUIS® Cmaxss (ng/mL)	ELIQUIS® Cminss (ng/mL)	Μέγιστη ELIQUIS® ΑΧΑ (ng/mL)	Ελάχιστη ELIQUIS® ΑΧΑ (ng/mL)
Γεωμετρικός μέσος όρος [%CV]				
Κλίμακες Βάρους 9 έως ≥ 35 kg στη Μελέτη CV185155				
Εκθέσεις που επιτεύχθηκαν με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού σχήματος ήταν συγκρίσιμες με των ενηλίκων που έλαβαν 2,5 mg δύο φορές ημερησίως	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
Κλίμακες Βάρους 6 έως ≥35 kg στη Μελέτη CV185362				

Εκθέσεις που
επιτεύχθηκαν με τη
χρήση του
παιδιατρικού
δοσολογικού
σχήματος ήταν
συγκρίσιμες με
των ενηλίκων που
έλαβαν 5 mg δύο
φορές ημερησίως

230 [39,5]

71,3 [61,3]

213 [41,7]

67,1 [30,2]

Κλίμακες Βάρους 6 έως ≥35 kg στη Μελέτη CV185325

Εκθέσεις που
επιτεύχθηκαν με τη
χρήση του
παιδιατρικού
δοσολογικού
σχήματος ήταν
συγκρίσιμες με
των ενηλίκων που
έλαβαν 5 mg δύο
φορές ημερησίως

144 [36,9]

50 [54,5]

146 [40,2]

47,1 [57,2]

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας και της έναρξης της θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του ELIQUIS μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <https://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>
- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Παρακαλούμε ενημερώστε τους ασθενείς/φροντιστές των παιδιατρικών ασθενών για τους ως άνω τρόπους υποβολής Κίτρινης Κάρτας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.

Εναλλακτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στη Pfizer Ελλάς Α.Ε.:
Τηλέφωνο: 210 6785800 (απευθείας γραμμή σε εργάσιμες ώρες: 2106785908, 24-ωρη γραμμή: 210 6785808), ή στην ιστοσελίδα Pfizer's Adverse Event Reporting Portal (pfizersafetyreporting.com).
Φαξ χωρίς χρέωση: 00800 16122064512, Φαξ: 210 8199096

Πού μπορείτε να βρείτε περισσότερες πληροφορίες

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του ELIQUIS® που επισυνάπτεται με το παρόν φυλλάδιο.

Για ερωτήσεις ιατρικού περιεχομένου καλέστε το Τμήμα Ιατρικής Ενημέρωσης της εταιρείας Pfizer Ελλάς Α.Ε., στον αριθμό: 210 6785800.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 2,5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
3. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 0,15 mg κοκκία σε καψάκια για άνοιγμα, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 0,5 mg επικαλυμμένο κοκκίο σε φακελίσκο, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
5. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 1,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
6. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 2 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
7. 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: 669-76.

Ημερομηνία έγκρισης ΕΟΦ: [12 2024]

Ημερομηνία εσωτερικής έγκρισης: [11 2024]