



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

NOTA INFORMATIVA DA CONSEGNARE AL SUO MEDICO

Trattamento con:

PRADAXA[®] (Dabigatran etexilato),

XARELTO[®] (Rivaroxaban)

ELIQUIS[®] (Apixaban)

Gentile Collega,
desideriamo informarTi che il Tuo assistito

Sig.....,
ha iniziato un trattamento con uno dei nuovi anticoagulanti orali.

Essi sono: **Pradaxa**[®] (Dabigatran: inibitore della trombina), **Xarelto**[®] (Rivaroxaban: inibitore del FX attivato) ed **Eliquis**[®] (Apixaban: inibitore del FX attivato). Sono farmaci anticoagulanti orali ad azione specifica inibenti la trombina o il FX attivato, fattori centrali nella fisiologia della coagulazione del sangue. Sono tutti e 3 indicati attualmente per il trattamento della fibrillazione atriale NON VALVOLARE, condizione che, in assenza di un trattamento anticoagulante, espone al rischio di sviluppare complicanze cardioemboliche quali l'ictus cerebrale e le embolie arteriose. Il Rivaroxaban è anche indicato nel trattamento della fase acuta del tromboembolismo venoso e nella fase cronica per la prevenzione delle recidive.

I 3 farmaci sono disponibili in capsule o compresse rivestite con film, si assumono a dosi fisse, due o una volta al giorno ed hanno un effetto anticoagulante pressochè immediato (entro un'ora dall'assunzione).

Vengono prescritti nella provincia di Parma con Piano Terapeutico (PT) Regionale stilato da Specialisti individuati dalla RER nelle 2 Aziende Sanitarie (AOPR e AUSL).

La prescrizione di questi farmaci, in regime di rimborsabilità, avviene con Piano Terapeutico (PT) Regionale emesso in forma cartacea, in attesa della possibilità di utilizzare il PT Regionale informatizzato e Piano Terapeutico informatizzato AIFA. dai Centri Autorizzati dalla Regione Emilia Romagna:

- **Azienda Ospedaliero-Universitaria presso**

U.O di Cardiologia,

U.O di Medicina Interna ad Indirizzo Angiologico e coagulativo- Centro per le Malattie dell'Emostasi)

- **Azienda USL di Parma presso**

- Centri Emostasi di Fidenza, Colorno e Borgotaro,

- U.O. di Medicina degli Ospedali di Borgotaro e Fidenza

- U.O di Cardiologia di Fidenza.

-

Lo Specialista che prescrive il farmaco dopo aver valutato il paziente , stila il PT, istruisce il paziente all'uso del farmaco e lo rivede poi a periodici controlli per rinnovare il PT e inoltre esegue la Farmacosorveglianza nei riguardi di AIFA. Il paziente quando deve rinnovare il PT si dovrà presentare alla struttura che glielo ha prescritto con alcuni esami ematici recenti (funzione renale, epatica ed emocromo con conta piastrine) e riferire tutte le problematiche inerenti lo stato di salute avute nel periodo intercorso. Ogni struttura si organizzerà per questi rinnovi, ma è già possibile anticipare che il paziente dovrà avere un appuntamento (diretto o a CUP).

Tra un PT e l'altro passano al massimo 6 mesi, nel trattamento della profilassi del tromboembolismo arterioso nei pazienti con FANV (12 mesi per il trattamento del tromboembolismo venoso, per i farmaci autorizzati a questo trattamento): in questo lasso di tempo è il Medico di Fiducia che compila le ricette per il ritiro del medicinale. Inoltre segue il paziente clinicamente e gli dà consigli qualora dovessero presentarsi complicanze, nuove malattie, necessità di interventi chirurgici o di assunzione di nuove medicine. Ovviamente la collaborazione con lo Specialista che ha stilato il PT è fondamentale e qualora insorgessero problemi di qualsiasi genere sarà ovviamente possibile contattarlo.

Al rinnovo del PT il paziente deve ripresentarsi allo Specialista di riferimento almeno un emocromo e test di funzione renale ed epatica recenti (un mese).

La posologia di Pradaxa® è definita in base alla valutazione della funzione renale e dell'età del paziente, in quanto viene eliminato prevalentemente dal rene ed è controindicato nell' insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min: è di 150 mg due volte al giorno nei pazienti giovani e

con ClCr >50 ml/min, mentre è di 110 mg due volte al giorno nei pazienti con ClCr compresa tra 30 e 50 ml/min e nei soggetti molto anziani (oltre 75 anni).

La posologia di Xarelto® per la FA è di 20 mg 1 volta al giorno, da ridurre a 15 mg sempre una volta al giorno in caso di insufficienza renale (30-49mL/min). Controindicato nella insufficienza renale grave.

Xarelto® è approvato anche per TVP/TEP (15 mg x 2 per 15 gg, poi 20 mg die), prescrivibile in regime di rimborsabilità nella RER sempre con PT.

Al contrario dei farmaci anti-vitamina K (Coumadin, Sintrom), la cui posologia è variabile e monitorata attraverso il dosaggio del PT-INR, dabigatran, rivaroxaban e apixaban non hanno necessità di controlli di laboratorio. Ad oggi (ottobre 2013) i test indicati per il dosaggio di Pradaxa® sono l'aPTT che tuttavia non mostra una relazione lineare e il tempo di trombina diluito (dTT) che è più adatto in quanto correlato linearmente, ma ancora non disponibile di routine su vasta scala. Il PT-INR non è adeguato per esprimere la concentrazione ematica di questo farmaco, mentre è sensibile alla azione di Xarelto® e Eliquis®, ma in modo non lineare e variabile a seconda dei reagenti impiegati. In questo caso il test di elezione è il dosaggio del F anti-Xa .

Pradaxa® e Eliquis® possono essere assunti sia a stomaco pieno sia a digiuno, in quanto non sono ad oggi note interazioni con il cibo, mentre Xarelto® deve essere assunto con il cibo perché ne aumenta l'assorbimento. Si consiglia di mantenere sempre gli stessi orari di assunzione nella giornata. Poiché Pradaxa® può causare gastralgie, il paziente è invitato a segnalare al curante l'eventuale comparsa di bruciori di stomaco dopo l'assunzione del farmaco e risulta controindicato in caso di storia di ulcera peptica.

Pradaxa®, Xarelto® ed Eliquis® possono avere interazioni significative con altri farmaci, che possono comportarne il potenziamento o l'inibizione. I principali meccanismi delle interferenze sono la competizione sulla glicoproteina-P (P-gp) o la inibizione o l'induzione del citocromo CYP3A4. Per ora non viene raccomandato di monitorare il livello ematico dei farmaci al fine di adeguarne la posologia, ma le schede tecniche consigliano cautela e di avvisare il Medico o il Farmacista.

Oltre all'allergia agli specifici composti (Xarelto® ed Eliquis® ad esempio contengono anche lattosio) che ne controindicano l'uso, di seguito si elencano le principali interferenze segnalate in scheda tecnica (suddivise in 'controindicazioni' e 'cautele') completate da dati di farmacocinetica reperiti in letteratura.

I **farmaci controindicati in scheda tecnica con i nuovi anticoagulanti** sono:

Dabigatran (Pradaxa®)

Nome Farmacologico	Esempi di Nome Commerciale*	Interferenza
Eparine tutte, warfarin o acenocumarolo, altri NAO	Calciparina, Clexane, Fragmin, Coumadin, Sintrom, Xarelto Eliquis	Rischio emorragico
Dronedarone	Multaq	(P-gp e CYP3A4) +70-100%
Ketoconazolo, itraconazolo	Nizoral, Sporanox, Triasporin	(P-gp e CYP3A4) +140-150%
Ciclosporina, tacrolimus	Sandimmun, Prograf	Forte competizione P-gp

Rivaroxaban (Xarelto®)

Nome Farmacologico	Esempi di Nome Commerciale*	Interferenza
Eparine tutte, warfarin o acenocumarolo, altri NAO	Calciparina, Clexane, Fragmin, Coumadin, Sintrom, Pradaxa, Eliquis	Rischio emorragico
Ritonavir	Norvir	CYP3A4 inibitore: +153%
Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo	Nizoral, Sporanox, Triasporin, Vfend, Noxafil	P-gp competizione e inibizione CYP3A4: +160%
Dronedarone	Multaq	Forte competitore P-Gp

Apixaban (Eliquis®)

Nome Farmacologico	Esempi di Nome Commerciale*	Interferenza
Eparine tutte, warfarin o acenocumarolo, altri NAO	Calciparina, Clexane, Fragmin, Coumadin, Sintrom, Pradaxa, Xarelto	Rischio emorragico
Ritonavir	Norvir	CYP3A4 inibitore: +153%
Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo	Nizoral, Sporanox, Triasporin, Vfend, Noxafil	P-gp competizione e inibizione CYP3A4: +160%
Ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, dipiridamolo, sulfipirazone	Plavix, Tiklid, Enturen, Aggrenox	Rischio emorragico

* **NB: Lista parziale**

Altri farmaci richiedono cautele perché interferiscono con gli anticoagulanti orali:

Dabigatran (Pradaxa®)

Nome Farmacologico	Esempi di Nome Commerciale*	Interferenza
SSRI (citalopram, ecitalopram, fluvoxamina, sertralina, dapoxetina) SNRI (Venlafaxina, duloxetina)	(Elopram, Ciprex, Entact, Prozac, Fevarin, Sereupin, Seroxat, Priligy) (Efexor, Cymbalta)	Mancano dati certi
Carbamazepina, fenitoina	Tegretol, Dintoina	Induttori: - 66%
Amiodarone, chinidina, verapamil	Cordarone, Amiodar, Ritmocar, Isoptin,	P-Gp: +12-60%
Diclofenac, ibuprofene, piroxicam	Voltaren, Brufen, Feldene	
Rifampicina, claritromicina	Rifadin, Klacid	Induttore
Ritonavir	Norvir	P-gp competizione e inibizione CYP3A4
Asa, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor	Cardioaspirin100, Plavix, Efient, Brilique	Rischio emorragico
Ipericum	Erba di San Giovanni	Induttore: -66%

Rivaroxaban (Xarelto®)

Nome Farmacologico	Esempi di Nome Commerciale*	Interferenza
Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	Tegretol, Dintoina, Gardenale, Luminal	Induttori: -50%
FANS: es Naprossene, ASA	Naprosyn, Aspirina	
Rifampicina	Rifadin	Induttore: - 50%
Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor	Plavix, Efient, Brilique	Rischio emorragico
Ipericum	Erba di San Giovanni	Induttore: -50%

Apixaban (Eliquis®)

Nome Farmacologico	Esempi di Nome Commerciale*	Interferenza
Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	Tegretol, Dintoina, Gardenale, Luminal	Induttori: -50%
FANS: es Naprossene, ASA	Naprosyn, Aspirina	
Rifampicina	Rifadin	Induttore: - 50%
Amiodarone, Chinidina, diltiazem, verapamil	Cordarone, Isoptin, Tildiem,	Inibitori CYP3A4 e P-gp
Ipericum	Erba di San Giovanni	Induttore: -50%

* **NB: Lista parziale.**

A settembre 2013 le 3 Ditte produttrici hanno diramato, previo accordo con AIFA/EMA, **una nota informativa** nella quale pongono l'accento per tutti i nuovi anticoagulanti sui fattori di rischio per il sanguinamento. In estrema sintesi si ribadisce che una emorragia in atto, altri trattamenti anticoagulanti e lesioni ad alto rischio emorragico (es: malattia peptica, neoplasie maligne, recente lesione o intervento NCH, varici esofagee, MAV, aneurismi cerebrali o spinali) sono controindicazioni al trattamento. *E' chiaro che qualora una di queste condizioni intervenisse nel Suo paziente nell'intervallo tra un PT e l'altro, il trattamento andrebbe sospeso o rivalutato.* Inoltre la nota informativa sottolinea quanto già detto, cioè di porre attenzione alla funzione renale (anche nella sua prevedibile evoluzione) e alle interferenze farmacologiche.

Le complicanze più frequenti del trattamento con i nuovi anticoagulanti, in analogia ad eparina e AVK, sono le emorragie e le trombosi. In caso di complicanza è urgente che il paziente segnali il trattamento anticoagulante in corso e cioè il tipo di farmaco, la posologia e l'orario dell'ultima assunzione. Ad oggi non esiste un antidoto con evidenza clinica di efficacia: vanno prese tutte le misure specifiche (sostenere le funzioni vitali, trasfondere sangue e plasma); i concentrati protrombinici e il FVII ricombinante possono utilizzati per cercare di controllare il sanguinamento. In caso di sovradosaggio (limitatamente al Pradaxa®) con complicanza emorragica, una ulteriore possibilità è rappresentata dalla dialisi.

In caso di interventi chirurgici elettivi o esami invasivi si raccomanda rivolgersi allo Specialista di riferimento per definire il programma di preparazione, che comporterà la sospensione del farmaco per un tempo di almeno uno-due giorni, magari avvalendosi ove possibile anche di test ematici.

In caso di ricovero o intervento d'urgenza sarebbe molto utile che Lei avvisasse o il 118 o i Chirurghi del trattamento anticoagulante in corso o, se impossibilitato, ricordasse al paziente di farlo al suo arrivo in Ospedale, portando con sé la card o la scatola del farmaco: importantissimo inoltre riferire l'ora dell'ultima assunzione.

Grazie della Sua Collaborazione, assolutamente indispensabile e preziosa in corso di trattamento con questi nuovi NAO.

Cordiali saluti

Allegato alla lettera per il Medico Curante

La tabella seguente riporta quali sono le necessità sanitarie del paziente in trattamento con i NAO secondo la FCSA (Federazione dei Centri per la Sorveglianza degli Anticoagulati). Ovviamente queste sono indicazioni di massima in quanto basate solo sui dati della letteratura e su stime di prudenza. Essendo i farmaci di nuova introduzione solo l'esperienza ci dirà come comportarci nella clinica. Inoltre sono in corso di elaborazione percorsi assistenziali nelle varie Aziende Sanitarie che potrebbero anche essere significativamente diversi.

I° Visita	Raccolta anamnestica, esame obiettivo, valutazione delle patologie concomitanti e dei trattamenti in corso.
Prelievo di sangue (emocromo, PT, aPTT, creatinina, AST, ALT)	Rilevazione di eventuali controindicazioni al trattamento in relazione a presenza di insufficienza renale/epatica o di difetti emostatici preesistenti
Educazione/formazione sanitaria	Informazione per il paziente e/o i familiari
Controllo della funzione renale	3-4 volte all'anno in caso di insufficienza renale moderata. Una volta all'anno se la funzione renale è nella norma
Controlli clinici periodici	Entro un mese dall'inizio del trattamento e, successivamente al rinnovo del PT e in caso di cambiamento dello stato di salute
Valutazione della corretta assunzione del farmaco	Valutazione dell'aderenza al trattamento.
Interventi chirurgici/manovre invasive	Rivolgersi al Centro o al curante. Controllo dell'assetto emostatico
Complicanze	Rivolgersi al Centro o al curante. Controllo dell'assetto emostatico
Rivalutazione clinico/terapeutica in caso di cambiamenti dello stato di salute	Rivolgersi al Centro o al curante per ridefinire/confermare le indicazioni al trattamento anticoagulante in corso
Controllo della funzione emostatica per escludere sovradosaggi terapeutici	In caso di insufficienza renale, terapie concomitanti interferenti, età >75aa, in associazione al controllo della funzione renale

Si raccomanda inoltre il controllo annuale di: Emocromo, creatinina, AST, ALT SOF, nei pazienti giovani (età minore di 65 anni), più frequentemente se l'età è più avanzata.