

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)

I. Indicații:

Indicație	Medicamente din clasa anticoagulanțelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație	Codificare la prescriere
1. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Dabigatranum etexilatatum 110 mg și 150 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	486
2. Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilatatum 110 mg Rivaroxabanum 10 mg	638
3. Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice.	Rivaroxabanum 2,5 mg	487

ORTOPEDIE

II. Criterii de includere în tratament:

Indicație	Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat)
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).	Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor: - insuficiență cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) – 1 punct - hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv – 1 punct - vârstă ≥ 75 de ani - 2 puncte - diabet zaharat (glicemie „a jeun” peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemizante orale și/sau insulină) – 1 punct - antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism – 2 puncte - istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) – 1 punct - vârstă între 65 - 74 ani - 1 punct - sex feminin - 1 punct NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 1 la bărbați sau ≥ 2 la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.
Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	Pacienții adulți cu: - tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută; - embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută; - tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor; - embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	Pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	Pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
	1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană: a) vârstă ≥ 65 ani; SI

ORTOPEDIE

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).

b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de "bypass" coronarian multivascular; SAU

a) vârsta < 65 ani;

ȘI

b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15-60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună).

2. pacienți cu boală arterială periferică:

- antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare;

SAU

- antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice; SAU

- antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și /sau stenoză arterială periferică semnificativă (≥50%), confirmată prin ultrasonografie/angiografie

SAU

- antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă (≥50%), de artera carotidă, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.

III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;

- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;

- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;

- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamină K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;

- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamică sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;

- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);

- Sarcină și alăptare;

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;

- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durata

	Dabigatranum		
--	--------------	--	--

Indicație	Apixabanum	Dabigatranum etexilatium	Edoxabanum	Rivaroxabanum
1. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	- 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi - 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu cel puțin 2 din următoarele caracteristici: 1) vârsta ≥80 de ani; 2) greutate corporală sub 60 kg; 3) creatinina serică ≥1.5 mg/dl - Tratament de lungă durată	- 150 mg (1 capsulă de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi - 110 mg (1 capsulă de 110 mg) de două ori pe zi la pacienții cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil - Tratament de lungă durată	- 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. - Tratament de lungă durată	- 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi - 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) - Tratament de lungă durată
2. Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	- 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni. În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.	-	- 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile. - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cât și pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.	- Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni; - Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă); - La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi; - La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni

APIXABAN

DABIGA-
TRAN

EDOXA-
BAN

RIVAROX-
BAN

<p>Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului</p> <p>638</p>	<p>2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile</p> <p>E</p>	<p>- 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. - Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.</p> <p>E</p>	<p>—</p>	<p>10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni</p> <p>E</p>
<p>3. Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)</p> <p>487</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>- 2.5 mg (1 comprimat de 2.5 mg) de două ori pe zi, în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75-100 mg - Tratament de lungă durată</p> <p>E</p>

VI. Monitorizarea tratamentului:

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sau la pacienții cu clearance de creatinină < 60 ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.
- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.
- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporară sau permanentă) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.
- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, testele specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.
- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice/aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.
- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

VII. Prescriptori

Indicație	Prescriptori
<p>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc</p>	<p>medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.</p>
<p>Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente</p>	<p>medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, ortopedie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.</p>
<p>Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului</p>	<p>medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.</p>
<p>Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)</p>	<p>medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.</p>