



Giunta Regionale della Campania  
Direzione Generale per la Tutela della Salute e  
Coordinamento del Sistema Sanitario Region  
UOD Politica del farmaco e dispositivi

REGIONE CAMPANIA

Prot. 2020. 0301429 26/06/2020 12,25

Mitt. : 500406 Politica del farmaco e disposit...

Dest. : AI DIRETTORI GENERALI AA.SS.LL. AA.OO. - AA.OO.UU. IRCC...

Classifica : 50.4. Fascicolo : 66 del 2020



e per il loro tramite

- . Ai Direttori Generali  
AA.SS.LL., AA.OO., AA.OO.UU.  
IRCCS
- Ai Direttori Sanitari Aziendali
- Ai Direttori Sanitari dei PP.OO. e DD.SS.
- Ai MMG per il tramite delle AA.SS.LL.
- Ai Medici Centri Prescrittori farmaci NAO e AVK
- Ai Responsabili Dipartimenti farmaceutici ASL
- Ai responsabili Farmacie Ospedaliere
- Ai referenti Web-DPC delle AA.SS.LL.
- . Al responsabile struttura operativa Sani.ARP
- . All'Amministratore Delegato di SORESA
- . Al Referente piattaforma SINFONIA
- . A Federfarma Campania
- . A Assofarm Campania

**Oggetto: Determina Aifa 12 giugno 2020. istituzione della Nota AIFA 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione Atriale non Valvolare (FANV), in corso di emergenza COVID-19.**

L'Agenzia Italiana del Farmaco, con la Determina DG n. 653/2020 del 12 giugno 2020, pubblicata in G.U. n. 152 del 17/06/2020, ha adottato la Nota 97 relativa alla prescrizione, da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale, dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (NAO/DOAC: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e degli antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo), in conformità e con le modalità dell'Allegato 1 e dei relativi sub allegati, costituenti parte integrante della citata determina, limitatamente alle confezioni autorizzate per il trattamento della FANV e di cui all'elenco antitrombotici - Allegato 2 alla Determina AIFA 653/2020 (Agg. 19/06/2020). Resta immutato il regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali nelle altre indicazioni terapeutiche.

#### **Adempimenti previsti dalla nota AIFA 97**

All'atto della prescrizione delle specialità medicinali di cui all'allegato 2, i medici di medicina generale e gli specialisti potranno compilare la scheda di valutazione della prescrizione del follow-up (sub allegato 1 dell'allegato 1), con obbligo di conservarla e consegnarne una copia al paziente, in previsione del relativo aggiornamento nell'ambito di successive visite di controllo. I medici di medicina generale e gli specialisti devono attenersi, a supporto delle loro scelte prescrittive, ai contenuti della "Guida alla prescrizione degli inibitori della vitamina K (AVK) e degli inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) nella FANV" (sub allegato 2



Giunta Regionale della Campania  
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il  
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale  
UOD Politica del farmaco e dispositivi

dell'allegato 1), nonché alle raccomandazioni pratiche sulla gestione degli anticoagulanti in occasione di procedure diagnostiche ed interventi chirurgici (sub allegato 3 dell'Allegato 1).

I pazienti con FANV attualmente già in trattamento con NAO/DOAC di cui all'allegato 2, il cui piano terapeutico è stato compilato dai medici specialisti abilitati alla prescrizione tramite PT web-based AIFA, limitatamente ai casi in cui non fosse ancora possibile seguire i percorsi di ordinario monitoraggio delle terapie, beneficiano della proroga della loro validità fino al termine del 31 agosto 2020. In ogni caso, a seguito dell'entrata in vigore della presente determina, anche per tali pazienti lo specialista di riferimento o il medico di medicina generale potrà gestire la terapia anticoagulante o il suo monitoraggio sulla base delle indicazioni di cui all'allegato 1.

Salvo eventuali nuove disposizioni che dovessero intervenire prima del termine del regime di prescrivibilità fissato con la presente determina, i pazienti con FANV che saranno nel frattempo avviati al trattamento con NAO/DOAC di cui all'allegato 2 dai medici di medicina generale, saranno poi successivamente registrati nel PT web-based AIFA dagli specialisti abilitati alla prescrizione.

La Nota 97 ha validità limitata ad un periodo di centoventi giorni dalla data di efficacia della Determina Aifa 653/2020 (18 giugno 2020). In tale periodo sono temporaneamente sospese le misure di prescrizione di cui alle determinate di approvazione del regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN delle specialità medicinali a base dei seguenti principi attivi: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban (NAO/DOAC), warfarin e acenocumarolo (AVK antagonisti della vitamina K).

### **Ulteriori indicazioni regionali per la prescrizione / erogazione**

Gli specialisti, in alternativa alle vigenti modalità prescrittive regionali, potranno prescrivere i medicinali autorizzati per l'indicazione terapeutica della FANV, mediante una scheda di valutazione, prescrizione e follow-up (allegato 1 – Nota AIFA 97) che sarà disponibile sulla piattaforma informativa regionale.

La prescrizione di tali medicinali per l'indicazione FANV potrà essere effettuata anche dai MMG, mediante la compilazione in formato elettronico sul proprio gestionale, della scheda di valutazione, prescrizione e follow-up (allegato 1 – Nota AIFA 97), di cui una copia dovrà essere consegnata al paziente.

Sono confermate le modalità di distribuzione attualmente vigenti per i medicinali anticoagulanti orali:

- regime DPC per i NAO;
- regime convenzionata per AVK.

Si riporta di seguito uno schema semplificato delle modalità di prescrizione ed erogazione dei medicinali anticoagulanti a carico del SSR:



Giunta Regionale della Campania  
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il  
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale  
UOD Politica del farmaco e dispositivi

INDICAZIONE TERAPEUTICA	CLASSE TERAPEUTICA	MODALITA' DI PRESCRIZIONE	RICETTA SSR	CANALE DI EROGAZIONE
FANV	NAO	- MUP INFORMATIZZATO - PT WEB BASED AIFA OPPURE SCHEDA ALL. 1 NOTA 97	DEM/RIC. ROSSA CON <u>NOTA 97</u>	DPC
	AVK	SCHEDA ALL. 1 NOTA 97		CONVENZIONE
ALTRE INDICAZIONI	NAO	- MUP INFORMATIZZATO - PT WEB BASED AIFA	DEM/RIC. ROSSA	DPC
	AVK	RICETTA RR	DEM/RIC. ROSSA	CONVENZIONE

PRESCRIZIONE INDOTTA DAL MEDICO MEDICINA GENERALE				
INDICAZIONE TERAPEUTICA	CLASSE TERAPEUTICA	MODALITA' DI PRESCRIZIONE	RICETTA SSR	CANALE DI EROGAZIONE
FANV	NAO	SCHEDA ALL. 1 NOTA 97	DEM/RIC. ROSSA CON <u>NOTA 97</u>	DPC
	AVK			CONVENZIONE
ALTRE INDICAZIONI	AVK	RICETTA RR	DEM/RIC. ROSSA	CONVENZIONE

Ai fini della dispensazione in DPC dei NAO, al momento dell'ordine, il sistema WebDPC verificherà in tempo reale la presenza del MUP informatizzato sulla piattaforma regionale dei PT.

Pertanto, qualora tale MUP informatizzato sia stato redatto dallo specialista su piattaforma informativa regionale dei PT, il sistema WebDPC consentirà alla farmacia la chiusura della ricetta, senza ulteriori adempimenti, invece, nel caso in cui la scheda di prescrizione e follow-up sia stata redatta dal MMG, le farmacie avranno cura, nelle more della creazione di una interfaccia informatica di trasmettere la copia in possesso degli assistiti al Sistema informatico SaniARP, per il consequenziale caricamento dello stesso sul portale, così da consentire la chiusura informatica della ricetta sul portale WebDPC. Tutto ciò nelle more di un'ulteriore integrazione tra i sistemi informativi regionali, che consentirà alle AA.SS.LL. di acquisire e verificare le schede di prescrizioni telematiche di cui all'All.1 nota 97 inserite dai MMG direttamente nei propri gestionali.

Gli adempimenti regionali, relative alla prescrizione e all'erogazione dei medicinali anticoagulati orali oggetto di Nota AIFA 97, hanno decorrenza a partire dalla data odierna.

Per quanto non indicato nella presente nota, si rimanda al contenuto della Determina Aifa 653/2020 e relativi allegati.

Il Dirigente UOD <sup>Politica</sup> del farmaco  
Dr. Ugo Trana

## Allegato I. alla Nota AIFA 97

### Scheda di valutazione prescrizione e follow-up della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FAVN

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia anticoagulante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

#### Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_ specialista in: \_\_\_\_\_

U.O. \_\_\_\_\_  Az. Sanitaria \_\_\_\_\_  libero professionista

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Sesso:  M  F

Data di Nascita \_\_\_\_\_ Residenza \_\_\_\_\_ Codice Fiscale \_\_\_\_\_

#### Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A diagnosi clinica e elettrocardiografica di FANV

B e C risultato del bilancio fra rischio trombo-embolico e rischio emorragico:  favorevole per:

Punteggio CHA2DS2-VASc \_\_\_\_\_

Rischio emorragico \_\_\_\_\_

Indicare eventuali fattori di rischio presenti

Creatinina (mg/dL) \_\_\_\_\_ VFG (mL/min) \_\_\_\_\_ Hb (g/dL) \_\_\_\_\_

#### D proposta di strategia terapeutica

AVK:  Warfarin  acenocumarolo target di INR: \_\_\_\_\_

dabigatran  150 mg x 2 /die  110 mg x 2/die \_\_\_\_\_  
Motivare la riduzione della dose

apixaban  5 mg x 2/die  2,5 mg x 2 /die \_\_\_\_\_  
Motivare la riduzione della dose

edoxaban  60 mg/die  30 mg /die \_\_\_\_\_  
Motivare la riduzione della dose

rivaroxaban  20 mg /die  15 mg/die \_\_\_\_\_  
Motivare la riduzione della dose

Data prevista per il Follow up: \_\_\_\_\_

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data di valutazione \_\_\_\_\_

Timbro e Firma del Medico

\_\_\_\_\_

## Sezione 2: scheda di follow-up

Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_ specialista in: \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Sesso:  M  F

Data di Nascita \_\_\_\_\_ Residenza \_\_\_\_\_ Codice Fiscale \_\_\_\_\_

### Da compilare a cura del paziente

Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata:  regolare  irregolare \_\_\_\_\_  
motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare quali

È stato/a ricoverato/a in ospedale?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare i motivi

Sono state modificate le altre terapie in corso?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare come

### A cura del Medico prescrittore

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare quali

Solo per NAO: Creatinina (mg/dL) \_\_\_\_\_ VFG (mL/min) \_\_\_\_\_ Altro: \_\_\_\_\_

Terapia confermata  SÌ  NO \_\_\_\_\_  
Indicare le modifiche

Data prevista per il Follow up: \_\_\_\_\_

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione \_\_\_\_\_

Timbro e Firma del Medico \_\_\_\_\_

Elenco antitrombotici - Allegato 2 alla Determina AIFA 653/2020 (Agg. 19/06/2020)

AIC	Medicinale	Principio Attivo	FANV		Altre indicazioni terapeutiche	
			Rimborso SSN	Regime di fornitura	Rimborso SSN	Regime di fornitura
011782012	SINTROM*20 cpr div 4 mg	ACENOCUMAROLO	A -Nota 97	RR	A	RR
011782024	SINTROM*20 cpr 1 mg	ACENOCUMAROLO	A -Nota 97	RR	A	RR
016366027	COUMADIN*30 cpr div 5 mg	WARFARIN SODICO	A -Nota 97	RR	A	RR
041225095	ELIQUIS*60 cpr riv 5 mg	APIXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225145	ELIQUIS*28 cpr riv 5 mg	APIXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225018	ELIQUIS*10 cpr riv 2,5 mg	APIXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225020	ELIQUIS*20 cpr riv 2,5 mg	APIXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225032	ELIQUIS*60 cpr riv 2,5 mg	APIXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451011	PRADAXA*10x1 cps 75 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO			A -PHT	RRL
038451023	PRADAXA*30x1 cps 75 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO			A -PHT	RRL
038451050	PRADAXA*10x1 cps 110 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451062	PRADAXA*30x1 cps 110 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451074	PRADAXA*60x1 cps 110 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451112	PRADAXA*60x1 cps 150 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315012	LIXIANA*10 cpr riv 15 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315051	LIXIANA*28 cpr riv 30 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315137	LIXIANA*10x1 cpr riv 30 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315149	LIXIANA*50x1 cpr riv 30 mg dose unitaria	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315164	LIXIANA*10x1 cpr riv 15 mg dose unitaria	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315188	LIXIANA*28 cpr riv 60 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315265	LIXIANA*10x1 cpr riv 60 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315277	LIXIANA*50x1 cpr riv 60 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038744138	XARELTO*42 cpr riv 15 mg	RIVAROXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038744189	XARELTO*28 cpr riv 20 mg	RIVAROXABAN	A -PHT-Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038744052	XARELTO*5 cpr riv 10 mg	RIVAROXABAN			A -PHT-PT	RRL
038744064	XARELTO*10 cpr riv 10 mg	RIVAROXABAN			A -PHT-PT	RRL
038744076	XARELTO*30 cpr riv 10 mg	RIVAROXABAN			A -PHT-PT	RRL

## All. 2 alla Nota AIFA 97

### Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV

#### Inibitori della Vit K (AVK)

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

#### Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

Tab. 3 Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO<sup>1,2,3</sup>

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Target</b>	fatt vit. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
<b>Pro farmaco</b>	no	sì	no	no	no
<b>Biodisponibilità</b>	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%	62%
<b>Eliminazione renale</b>	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
<b>Dializzabilità</b>	--	Si	Parziale	No	No
<b>Metabolizzazione da citocromo CYP3A4</b>	Si	No	Si (32%)	Si (15%)	<10%
<b>Effetto del cibo sull'efficacia</b>	forte	assente	presente (assumere col pasto)	assente	assente
<b>Emivita Plasmatica T1/2</b>	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
<b>Dosi giornaliere</b>	1	2	1	2	1
<b>Legame (%) con le proteine plasmatiche</b>	98	35	85	90	55
<b>Tmax (h) per raggiungere il picco di concentrazione</b>	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
<b>Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)</b>	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

<sup>1</sup> Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

<sup>2</sup> Heidbuchel H et Al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. <https://academic.oup.com/europace/article/17/10/1467/2467018>

<sup>3</sup> Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0268960X16300352?token=BF8AFD1F83AEFE73FA2E005229D28EC2142CE5602A1BF908EC90F90F32AD2B915EF1B48A4A64FECD25E5FCCD47D19371>

## **Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC.**

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- **sconsigliano fortemente** l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
  - una emorragia maggiore in atto
  - una diatesi emorragica congenita nota
  - la gravidanza
  - una ipersensibilità documentata al farmaco
  
- **impongono una particolare attenzione** nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
  - ulcera gastrointestinale in corso o recente
  - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
  - recente lesione cerebrale o spinale
  - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
  - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
  - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
  - piastrinopenia/piastrinopatia
  - ipertensione arteriosa grave/non controllata
  - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'All. 3

## AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).

Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica della attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia.

È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e, a seguito della interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

### Dosaggi, modalità di somministrazione e follow-up

#### Dosaggi

Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

#### Modalità di somministrazione:

Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

#### Follow-up (da registrare in cartella informatizzata e su scheda di prescrizione)

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.

L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, della funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

### Avvertenze particolari

#### Dieta

Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vit K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.

#### Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

[https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)

## Domande frequenti

### ...è stata dimenticata una dose?

In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

### ...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

### ...si sospetta un sovradosaggio?

È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.

## NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.

## Dosaggi, modalità di somministrazione e follow-up

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).

Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tab. 4 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

Tab. 4 Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	<b>DABIGATRAN</b> cp da 110 e 150 mg	<b>APIXABAN</b> cp da 2,5 e 5 mg	<b>EDOXABAN</b> cp da 30 e 60 mg	<b>RIVAROXABAN</b> cp da 15 e 20 mg
<b>Posologia standard</b>	150 mg x 2/die	5 mg x 2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
<b>Posologia in popolazioni particolari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ età &gt;80 anni oppure, se associato a verapamil:</li> <li style="border: 1px solid black; padding: 2px;">➤ 110 mg x 2/die</li> <li>▪ fra i 75 e gli 80 aa</li> <li>- in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure</li> <li>- aumentato rischio di sanguinamento</li> <li style="border: 1px solid black; padding: 2px;">➤ decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220 mg/die)</li> <li>controindicato se: VFG* &lt;30 ml/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche:</li> <li>- età &gt;80 aa,</li> <li>- peso &lt; 60 Kg,</li> <li>- creatinina &gt;1,5 mg/dl</li> <li style="border: 1px solid black; padding: 2px;">➤ 2,5 mg x 2/die</li> <li>▪ VFG 15 - 29 ml/min:</li> <li style="border: 1px solid black; padding: 2px;">➤ 2,5 mg x 2/die</li> <li>non raccomandato se: VFG* &lt; 15 ml/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di:</li> <li>▪ insuff. renale moderata o grave (VFG* 15 - 50ml/min)</li> <li>▪ peso &lt; 60 Kg</li> <li>▪ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo)</li> <li style="border: 1px solid black; padding: 2px;">➤ 30 mg/die</li> <li>non raccomandato se: VFG* &lt;15ml/min o in dialisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di:</li> <li>▪ insuff. renale moderata (VFG* 30 - 49 ml/min) oppure</li> <li>▪ insuff. renale grave (VFG*15 - 29 ml/min)</li> <li style="border: 1px solid black; padding: 2px;">➤ 15 mg/die</li> <li>usare con cautela se: VFG* 15 - 29 ml/min</li> <li>non raccomandato se VFG*&lt;15ml/min.</li> </ul>
<b>Assorbimento. Assunzione</b>	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall' integrità della cpr.  ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
<b>Antidoto</b>	sì: idarucizumab	no	no	no
* calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici				

## Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

## Passaggio da AVK a NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della "practical guide" della EHRA 2018<sup>4</sup>, più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
  - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
  - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
  - Se INR è <2 iniziare il NAO subito \*

\*Per apixaban e dabigatran l'RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR <2.

Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

## Passaggio da NAO/DOAC ad AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per Edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento.
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione, (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata)
- Se INR ≥ 2:
  - sospendere il NAO/DOAC e proseguire con AVK
  - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK
- Se INR < 2:
  - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato)
  - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell'INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

---

<sup>4</sup> The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>

## **Avvertenze particolari**

### **Dieta**

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.

L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.

Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.

### **Interazioni farmacologiche**

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

[https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)

## **Domande frequenti**

### **....è stata dimenticata una dose?**

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

### **....vi è incertezza sull'assunzione della dose?**

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

### **....è stata assunta una dose doppia?**

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

### **....si sospetta un'overdose?**

È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.

## All. 3 alla Nota AIFA 97

### Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 3 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico.

Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Estrazione dentaria (fino a 3 denti)*</li><li>▪ Chirurgia parodontale*</li><li>▪ Impianti odontoiatrici*</li><li>▪ Interventi per cataratta o glaucoma*</li><li>▪ Chirurgia cutanea minore*</li><li>▪ Endoscopie senza biopsia o resezione*</li><li>▪ Endoscopie con biopsia</li><li>▪ Biopsie prostatiche o vescicali</li><li>▪ Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie</li><li>▪ Impianto di pacemaker</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anestesia lombare, epidurale</li><li>▪ Puntura lombare, neurochirurgia</li><li>▪ Legatura varici esofagee</li><li>▪ Polipectomia endoscopica</li><li>▪ Sfinterotomia e dilatazione stenosi</li><li>▪ Chirurgia toracica, addominale</li><li>▪ Chirurgia ortopedica maggiore</li><li>▪ Biopsie epatiche, renali</li><li>▪ Resezione prostatica trans-uretrale</li><li>▪ Litotrissia extracorporea con ultrasuoni</li></ul>

\* In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale

### Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a procedure diagnostiche/chirurgiche a **rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);

- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio tromboembolico basso** (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc orientativamente  $\leq 4$ ), l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il *bridging*, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;
- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio trombo embolico elevato** (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc orientativamente  $> 4$ ), deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il bridging con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nel caso sia stato effettuato un bridging seguire i protocolli concordati localmente.

### **Pazienti in trattamento con NAO/DOAC**

Le raccomandazioni della "practical guide" della EHRA 2018 basata sul parere di esperti suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (si veda Tab. 3).

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il *bridging* con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

### **Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso**

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti dell'EHRA suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico **basso** almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
  - se VFG  $< 80$  mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose,
  - se VFG fra 50 e 30 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose,
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban ed edoxaban**:
  - per VFG fra 30-80 mL/min: almeno 24 h dopo l'ultima dose.
  - per VFG tra 15 e 30 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose.

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tab. 4 ne presenta alcuni esempi), la LG della EHRA 2018 suggerisce di non

interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6 - 8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 h dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bi giornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

### **Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico alto**

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario la Linea Guida EHRA riporta i seguenti criteri di sospensione:

Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti **con funzione renale ridotta** la procedura dovrebbe essere programmata:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
  - se VGF tra 50-79 ml/min: almeno 72 h dopo l'ultima dose
  - se VGF tra 30-49 ml/min: almeno 96 h dopo l'ultima dose
  
- pazienti in trattamento con **apixaban, rivaroxaban ed edoxaban**:
  - per VFG tra 15-80 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose.

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo