

## Allegato 2 alla Nota AIFA 101

## GUIDA ALLA PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE CON AVK E NAO/DOAC NEL TEV

## Inibitori della Vitamina 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 75 mg, 110 mg e 150 mg, bustine/granulato<sup>#</sup> da 20 mg, 30 mg 40 mg, 50 mg, 110 mg e 150 mg, e bioequivalenti
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg, ed eventuali bioequivalenti
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg, ed eventuali bioequivalenti
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg, 15 mg e 10 mg, sospensione orale 1mg/ml, ed eventuali bioequivalenti

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

Principio attivo	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Fattori VII, IX, X, II vitamina K-dipendenti	Fattore IIa (trombina)	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Profarmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% con i pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	-	Sì	parziale	No	No
Metabolizzazione da CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	Sì (<10%)
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente	Presente (assumere con i pasti)	Assente	Assente
Emivita plasmatica	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
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) alle proteine plasmatiche	98%	35%	85%	90%	55%
Tmax (h)	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio alla scomparsa dell'effetto (funzione renale conservata)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h
Disponibilità di antidoto	Vitamina K	Idarucizumab	Andexanet 4F-PCC in L.648/96	Andexanet 4F-PCC in L.648/96	Andexanet 4F-PCC in L.648/96

<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.

<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.

4F-PCC: complesso protrombinico a 4 fattori; #attualmente non rimborsato.

## 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 dell'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 dell'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

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 vitamina 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 e 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 Tabella 2 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.

**Tabella 2 - Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nel TEV dell'adulto**

Posologia standard	<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 10, 15 e 20 mg
Posologia standard giornaliera	Almeno 5 gg di anticoagulante parenterale seguiti da 150 mg x2	10 mg x2 da gg 1 al gg 7 5 mg x2 a partire da gg 8 Dopo 6° mese: 2,5 mgx2	Almeno 5 gg di anticoagulante parenterale seguiti da 60 mg/die (unica somm.)	15 mg x2 dal gg 1 al gg 21 20 mg/die (unica somm) da gg 22 Dopo 6° mese 10 o 20 mg/die
Posologia in popolazioni particolari	In caso di: ▪ Età >80 aa oppure, ▪ Se associato a verapamil: <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 5px auto;">110 mgx2<sup>§</sup></div> In caso di: ▪ Età tra 75 e 80 aa ▪ In presenza di insufficienza renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) ▪ Aumentato rischio di sanguinamento <sup>#</sup> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 5px auto;">Decidere caso per caso fra i due dosaggi (150 mgx2 o 110 mgx2)</div>	In caso di: ▪ Insufficienza renale grave (VFG* 15-29 ml/min) ▪ Insufficienza epatica (Cirrosi Child A o B)  Utilizzare con cautela	In caso di: ▪ Insufficienza renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) ▪ Peso ≤60 Kg ▪ Passociazione con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 5px auto;">30 mg/die</div>	In caso di: ▪ Insufficienza renale moderata (VFG* 30-49 ml/min) ▪ Rischio di sanguinamento maggiore del rischio di recidive di TVP ed EP <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 5px auto;">15 mg/die<sup>§</sup></div> La dose di 10 mg/die non prevede aggiustamenti
Controindicazioni	Controindicato se: ▪ VFG* <30 ml/min ▪ Malattia epatica con impatto sulla sopravvivenza	Non raccomandato se: ▪ VFG* <15 ml/min o in dialisi ▪ Malattia epatica associata a coagulopatia	Non raccomandato se: ▪ VFG* <15 ml/min o in dialisi ▪ Malattia epatica associata a coagulopatia	Usare con cautela se: ▪ VFG 15-29 ml/min Non raccomandato se: ▪ VFG VFG* <15 ml/min ▪ Malattia epatica associata a coagulopatia ▪ Cirrosi Child B o C
Assorbimento Assunzione	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 compressa.	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della compressa.	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall'integrità della compressa. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici; § questo dosaggio si basa su valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, non su 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 2014<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

## 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.

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'allegato 3.