

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Bivirkninger kan også indberettes til Bristol Myers Squibb, Medicinsk Information på tlf. 45 28 01 28 eller via e-mail: medinfo.denmark@bms.com

Eliquis[®] (apixaban)

Vejledning til ordinerende læger

Denne vejledning til ordinerende læger er ikke en erstatning for Eliquis[®] produktresuméet (SmPC). Venligst læs produktresuméet for fuld information om ordinerings på www.ema.europa.eu. En digital version af vejledningen er tilgængelig på www.Eliquisguide.dk

Dette materiale er udarbejdet med henblik på at minimere blødningsrisikoen som er forbundet med brugen af Eliquis[®] og give retningslinjer for håndteringen af denne risiko.

Vurderet af Lægemiddelstyrelsen oktober 2021

Internt godkendt oktober 2021

CV-DK-2100018
Version 9

Referencer

1. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis[®] 2.5 mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics.
2. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis[®] 5 mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics.
3. 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: 669–676.

Indholdsfortegnelse

Patientinformationskort	3
Terapeutisk indikation: Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer^{1,2}	
Dosisanbefalinger	4
Dosisreduktion	4
Glemte doser	5
Patienter med nedsat nyrefunktion	5
Patienter med nedsat leverfunktion	6
Patienter, der får foretaget kateterablation	6
Patienter der gennemgår kardiovertering.....	6
Terapeutisk indikation: Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne^{1,2}	
Dosisanbefalinger	7
Glemte doser	8
Patienter med nedsat nyrefunktion	8
Patienter med nedsat leverfunktion	9
Hæmodynamisk ustabile LE patienter og patienter med behov for trombolyse eller lungeembotomi	9
Patienter med aktiv cancer	9
Terapeutisk indikation: Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik¹	
Dosisanbefalinger	10
Glemte doser	11
Patienter med nedsat nyrefunktion	11
Patienter med nedsat leverfunktion	12
Skift til og fra Eliquis^{® 1,2}	13
Populationer med potentielt højere blødningsrisiko^{1,2}	14
Kirurgi og invasive indgreb	18
Midlertidig seponering^{1,2}	19
Spinal-/epiduralanæstesi eller punktur¹	20
Behandling af overdosering og blødning^{1,2}	21
Anvendelse af koagulationstests	22
Referencer	24

Patientinformationskort

Alle patienter, der får Eliquis[®], får et patientinformationskort med information om betydning og konsekvens af antikoagulationsbehandling. Patientinformationskortet er inkluderet i Eliquis[®] 2,5 mg og 5 mg pakningerne sammen med indlægssedlen.

Konkret skal den ordinerende læge tale med patienterne om vigtigheden af medicin efterlevelse, tegn og symptomer på blødning, og hvornår man skal søge hjælp hos sundhedspersonalet.

Patientinformationskortet oplyser sundhedspersoner om antikoagulationsbehandlingen, og indeholder vigtige kontaktoplysninger i tilfælde af en nødsituation.

Patienten bør rådes til altid at have patientinformationskortet på sig og vise det til alle sundhedspersoner. Patienten bør også informeres om vigtigheden af at oplyse sundhedspersonale om, at han/hun tager Eliquis[®] ved kirurgi eller invasive indgreb.

Terapeutisk indikation:

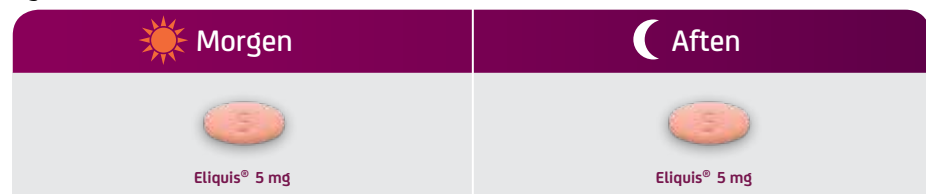
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer^{1,2}

Risikofaktorer for apopleksi hos patienter med NVAF omfatter apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack i anamnesen, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus samt symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse \geq II).

Dosisanbefalinger

Den anbefalede dosis er 5 mg Eliquis[®] indtaget oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden føde. Behandlingen bør være langvarig (figur 1).

Figur 1



Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Eliquis[®] tabletter knuses og røres ud i vand, 5% glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages umiddelbart efter. Alternativt kan Eliquis[®] tabletterne knuses og røres ud i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde.

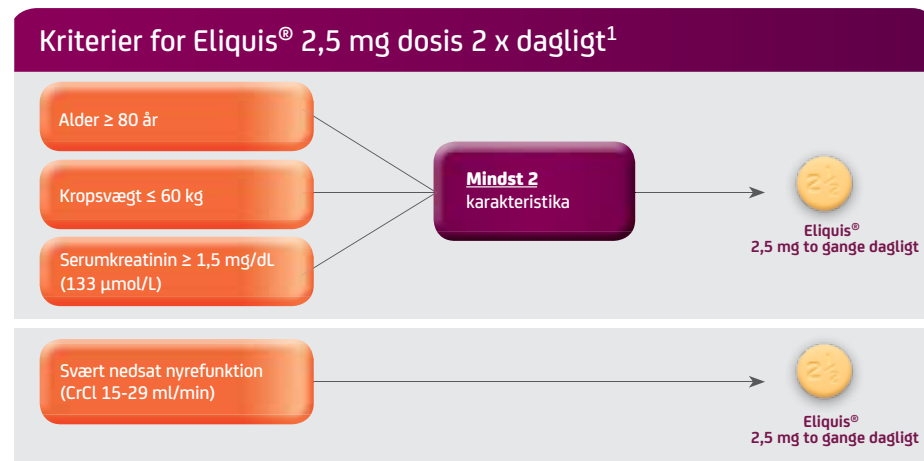
Knuste Eliquis[®] tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

Dosisreduktion

Hos patienter med mindst to af følgende karakteristika; alder ≥ 80 år, kropsvægt ≤ 60 kg eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) er den anbefalede dosis Eliquis[®] 2,5 mg indtaget oralt 2 gange dagligt (figur 2).

Patienter der udelukkende opfylder kriteriet for svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance [CrCl] 15-29 ml/min) bør også få Eliquis[®] 2,5 mg 2 gange dagligt (figur 2).

Figur 2



Glemte dosis

Hvis patienten glemmer en dosis af Eliquis[®], skal patienten straks tage denne, og derefter fortsætte med at tage dosis 2 gange dagligt som før.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	
Dialyse	Behandling frarådes
Nyresvigt (CrCl < 15 ml/min)	Behandling frarådes
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min)	Dosisreduktion til 2,5 mg 2 gange dagligt
Mild (CrCl 51-80 ml/min) eller moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion	5 mg 2 gange dagligt. Ingen dosisjustering medmindre patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion til 2,5 mg 2 gange dagligt baseret på alder, kropsvægt og/eller serumkreatinin (<i>se doseringsafsnit</i>)

Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Behandling kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Behandling frarådes
Let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed. Dosisjustering ikke nødvendig

Før behandling med Eliquis®, indledes, bør der udføres leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzym alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) > 2 gange øvre normalværdi eller total bilirubin ≥ 1,5 gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Eliquis®, anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

Patienter, der får foretaget kateterablation

Patienterne kan fortsætte med at bruge Eliquis®, mens de får foretaget kateterablation for atriefibrillen.

Patienter, der gennemgår kardiovertering

Behandling med Eliquis® kan påbegyndes eller fortsættes hos patienter med NVAF, som kan få brug for kardiovertering. For patienter, som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal udelukkelse af trombe i venstre atrium vha. billeddiagnostik (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller CT-scanning) før kardiovertering overvejes i overensstemmelse med de gældende kliniske retningslinjer. For patienter, hvor en tidligere intrakardiel trombe er blevet påvist, skal gældende kliniske retningslinjer følges, før kardiovertering.

Patientstatus Initiering	Opfylder patienten kriterierne for dosisreduktion?	Dosisregime
Initiering af behandling med Eliquis®	Nej	5 mg 2 gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkelt-doser) før kardiovertering
	Ja	2,5 mg 2 gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkelt-doser) før kardiovertering
Ikke tilstrækkelig tid før kardiovertering til at indgive 5 doser Eliquis®	Nej	Støddosis på 10 mg mindst 2 timer før kardiovertering efterfulgt af 5 mg 2 gange dagligt
	Ja	Støddosis på 5 mg mindst 2 timer før kardiovertering efterfulgt af 2,5 mg 2 gange dagligt

For alle patienter, der gennemgår kardiovertering, skal det bekræftes før kardiovertering, at patienten har taget Eliquis® som ordineret. Når der træffes beslutning om påbegyndelse og varighed af behandlingen, skal der tages højde for de fastsatte anbefalede retningslinjer for behandling med antikoagulantia hos patienter, der gennemgår kardiovertering.

Terapeutisk indikation:

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne^{1,2}

Dosisanbefalinger







Den anbefalede dosis af Eliquis® til behandling af akut DVT og behandling af LE er 10 mg oralt 2 gange dagligt de første 7 dage efterfulgt af 5 mg oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden føde.

Ifølge gældende kliniske retningslinjer bør kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) baseres på betydelige, forbigående/reversible risikofaktorer (f.eks. nyligt operativt indgreb, traume, immobilisering).

Den anbefalede dosis af Eliquis® til forebyggelse af recidiverende DVT og LE er 2,5 mg oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden føde.

Hvis forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret, bør behandlingen med en dosis på 2,5 mg oralt 2 gange dagligt initieres efter afsluttet 6 måneders behandling med Eliquis® 5 mg 2 gange dagligt eller med et andet antikoagulant, som vist i figur 3.

Figur 3

Dosis	Morgen	Aften	Daglig dosis
Behandling af DVT eller LE (mindst 3 måneder)			
Dag 1-7 10 mg 2 gange dagligt	 Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg	20 mg
Fra dag 8 og fremover 5 mg 2 gange dagligt	 Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg	10 mg
Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders antikoagulansbehandling			
2,5 mg 2 gange dagligt	 Eliquis® 2,5 mg	 Eliquis® 2,5 mg	5 mg

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt efter omhyggelig afvejning af fordele ved behandling mod risikoen for blødning.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Eliquis® tabletter knuses og røres ud i vand, 5% glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages umiddelbart efter. Alternativt kan Eliquis® tabletterne knuses og røres ud i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde.

Knuste Eliquis® tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

Glemte dosis

Hvis patienten glemmer en dosis af Eliquis®, skal patienten straks tage denne, og derefter fortsætte med at tage dosis 2 gange dagligt som før.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	
Dialyse	Behandling frarådes
Nyresvigt (CrCl < 15 ml/min)	Behandling frarådes
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min)	Anvendes med forsigtighed
Mild (CrCl 51-80 ml/min) eller moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion	Ingen dosisjustering

Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Behandling kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Behandling frarådes
Let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed. Dosisjustering ikke nødvendig

Før behandling med Eliquis® indledes, bør der udføres leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT/ASAT > 2 gange øvre normalværdi) eller total bilirubin \geq 1,5 gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Eliquis® anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

Hæmodynamisk ustabile LE patienter og patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi

Eliquis® bør ikke anvendes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med LE, som er hæmodynamisk ustabile, eller som måske får behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

Patienter med aktiv cancer

Patienter med aktiv cancer kan have høj risiko for både venøs tromboembolisme og blødningshændelser. Når apixaban overvejes til DVT- eller PE-behandling hos kræftpatienter, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordelene mod risiciene.

Terapeutisk indikation

Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik¹

Dosisanbefalinger

Den anbefalede dosis er 2,5 mg Eliquis® indtaget oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden føde. Første dosis skal tages 12-24 timer efter indgrebet.

Lægen kan overveje de potentielle fordele ved tidligere antikoagulering for VTE profylakse såvel som risikoen for post-operativ blødning, når administrationstidspunktet skal fastsættes inden for denne tidsramme.

Hos patienter, der gennemgår hofteoperation, er den anbefalede behandlingsvarighed 32-38 dage.

Hos patienter, der gennemgår knæoperation, er den anbefalede behandlingsvarighed 10-14 dage.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Eliquis® tabletter knuses og røres ud i vand, 5% glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages umiddelbart efter. Alternativt kan Eliquis® tabletterne knuses og røres ud i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde. Knuste Eliquis® tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

Glemte dosis

Hvis patienten glemmer en dosis af Eliquis®, skal patienten straks tage denne, og derefter fortsætte med at tage dosis 2 gange dagligt som før.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion

Dialyse	Behandling frarådes
Nyresvigt (CrCl < 15 ml/min)	Behandling frarådes
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min)	Anvendes med forsigtighed
Mild (CrCl 51-80 ml/min) eller moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion	Ingen dosisjustering

Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Behandling kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Behandling frarådes
Let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed. Dosisjustering ikke nødvendig

Før behandling med Eliquis® indledes, bør der udføres leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT/ASAT > 2 gange øvre normalværdi) eller total bilirubin \geq 1,5 gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Eliquis® anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

Skift til og fra Eliquis®^{1,2}

Skift mellem parenterale antikoagulantia og Eliquis®

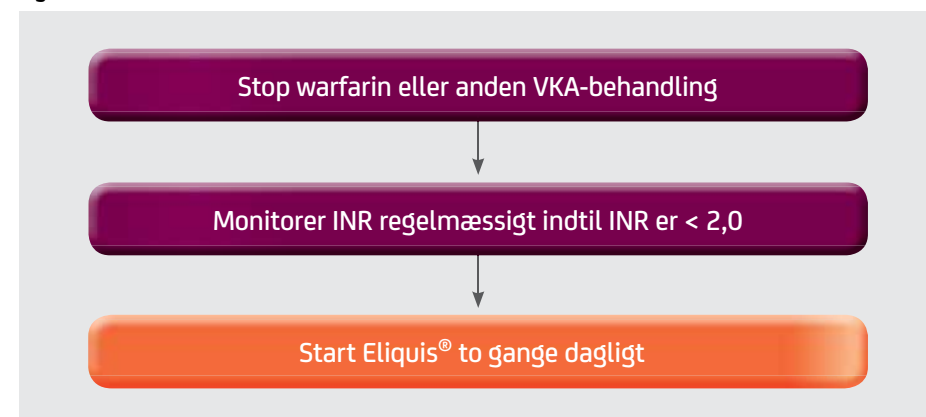
Skift fra parenterale antikoagulantia til Eliquis® (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis.

Disse lægemidler bør ikke administreres samtidig.

Skift fra vitamin K-antagonist (VKA) behandling til Eliquis®

Når patienter skiftes fra behandling med VKA til Eliquis®, skal warfarin eller anden VKA-behandling seponeres, og behandling med Eliquis® påbegyndes, når INR (international normaliseret ratio) er < 2,0 (figur 4).

Figur 4



Skift fra Eliquis® til VKA behandling

Når patienter skifter fra Eliquis® til VKA-behandling, skal administration af Eliquis® fortsætte i mindst to dage efter VKA-behandlingen er påbegyndt. Efter 2 dages samtidig behandling med Eliquis® og VKA skal INR indhentes inden den næste planlagte dosis af Eliquis®. Fortsæt med samtidig behandling med Eliquis® og VKA indtil INR er \geq 2,0.

Populationer med potentielt højere blødningsrisiko^{1,2}

Adskillige undergrupper af patienter har en forhøjet blødningsrisiko og bør **overvåges omhyggeligt** for tegn og symptomer på blødningskomplikationer. Eliquis® bør anvendes **med forsigtighed** ved tilstande med øget blødningsrisiko. Administration af Eliquis® **bør seponeres**, hvis der opstår svære blødninger.

Læsioner eller tilstande med signifikant risiko for større blødning

Dette omfatter:

- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko
- Aktiv eller nylig gastrointestinal ulceration
- Ved maligne tumorer med høj blødningsrisiko
- Nylig hjerne- eller rygskaide
- Nylig hjerne- ryg- eller øjenkirurgi
- Nylig intrakraniell blødning
- Kendte eller mistænkte esofagale varicer, arteriovenøs misdannelse, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter

Omstændigheder hvor Eliquis® er **kontraindiceret**

Interaktioner med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen

Antikoagulantia

- Ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (f.eks. enoxaparin, dalteparin), heparinderivater (f.eks. fondaparinux)
- Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroxaban, dabigatran)

På grund af forhøjet blødningsrisiko er samtidig behandling med Eliquis® og andre antikoagulantia **kontraindiceret**, undtagen i særlige tilfælde som skift af antikoagulationsbehandling, ved administration af UFH i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller ved administration af UFH under kateterablation for atrieflimren

Trombocytfunktionshæmmende midler, SSRI'er/SNRI'er og NSAID'er

- Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er)
- Acetylsalicylsyre (ASA)
- Nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er)

Samtidig brug af Eliquis® og antitrombotiske midler øger blødningsrisikoen.

Der skal udvises forsigtighed, ved samtidig behandling med selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder acetylsalicylsyre (ASA) og/eller P2Y₁₂ hæmmere (f.eks. clopidogrel).

Der er begrænset erfaring med samtidig administration med andre trombocyttaggregationshæmmere (såsom GPIIb/IIIa-receptor antagonist, dipyridamol, dextran eller sulfipyrazon) eller trombolytika. Da disse midler øger risikoen for blødning, bør disse lægemidler ikke administreres samtidig med Eliquis®

Faktorer, som øger Eliquis® eksponering/øger plasmakoncentrationen af Eliquis®

Nedsat nyrefunktion	<p><i>Se afsnit om patienter med nedsat nyrefunktion under dosisbefalinger for hver enkelt indikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anvendelse frarådes hos patienter med CrCl < 15 ml/min eller dialysepatienter Ingen dosisjustering hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion <p>Patienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min) bør få den lave dosis af Eliquis® 2,5 mg 2 gange dagligt Patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) i forbindelse med alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg bør få den lave dosis Eliquis® 2,5 mg 2 gange dagligt
Ældre	<ul style="list-style-type: none"> Ingen dosisjustering <p>Patienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen dosisjustering undtagen i kombination med andre faktorer
Lav kropsvægt ≤ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> Ingen dosisjustering <p>Patienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen dosisjustering undtagen i kombination med andre faktorer

Samtidig brug af kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> Brugen af Eliquis® frarådes hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)
Samtidig brug af stoffer der ikke betragtes som kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> Dosisjustering af Eliquis® er ikke nødvendig ved samtidig behandling med f.eks. amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, quinidin, og verapamil

Faktorer, som reducerer Eliquis® eksponering/reducerer plasmakoncentrationen af Eliquis®

Samtidig brug af kraftige induktorer af både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> Samtidig brug af Eliquis® med kraftige CYP3A4 og P-gp induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (hypericum perforatum)) kan føre til ca. 50% reduktion i eksponering for Eliquis® og bør anvendes med forsigtighed <p>Behandling af DVT eller LE</p> <ul style="list-style-type: none"> Eliquis® bør ikke anvendes
---	--

Kirurgi og invasive indgreb^{1,2,3}

Behandling med Eliquis® skal seponeres før elektivt eller invasive indgreb (undtagen kardiovertering eller kateterablation) med risiko for blødning (se nedenstående tabel).

Hvis kirurgi eller invasive indgreb ikke kan udsættes, skal der udvises passende forsigtighed, idet den øgede blødningsrisiko tages i betragtning. Blødningsrisikoen bør afvejes imod vigtigheden af indgrebet.

Hvis en patient, som behandles med Eliquis®, har brug for elektiv procedure som f.eks. kirurgi eller invasivt indgreb, som er forbundet med en øget blødningsrisiko, bør Eliquis® seponeres i tilstrækkelig lang tid inden proceduren, for at reducere risikoen for antikoagulant-relateret blødning. Halveringstiden for Eliquis® er ca. 12 timer. Eftersom Eliquis® er en reversibel FXa-hæmmer, bør dets antikoagulationsaktivitet aftage inden for 24-48 timer efter den sidst administrerede dosis.

Stop af behandling med Eliquis® inden elektiv kirurgi/invasive indgreb

Lav blødningsrisiko (inkluderer indgreb, hvor blødninger, hvis de skulle forekomme, vil være minimale, have en ikke-kritisk placering og/eller være lette at behandle med simpel mekanisk hæmostase)

Mindst **24 timer** før elektiv kirurgi eller invasive indgreb

Moderat eller høj blødningsrisiko (dette inkluderer alle indgreb, hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor risiko for blødning er uacceptabel)

Mindst **48 timer** før elektiv kirurgi eller invasivt indgreb

Midlertidig seponering^{1,2}

Ved seponering af antikoagulantia, herunder Eliquis®, i forbindelse med aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive indgreb har patienten øget risiko for trombose. Ændringer i behandlingen bør undgås, og hvis antikoagulering med Eliquis® skal seponeres midlertidigt uanset årsag, bør behandlingen genstartes så hurtigt som muligt, forudsat at den kliniske situation tillader det, og tilstrækkelig hæmostase er opnået.

Spinal-/epiduralanæstesi eller punktur¹

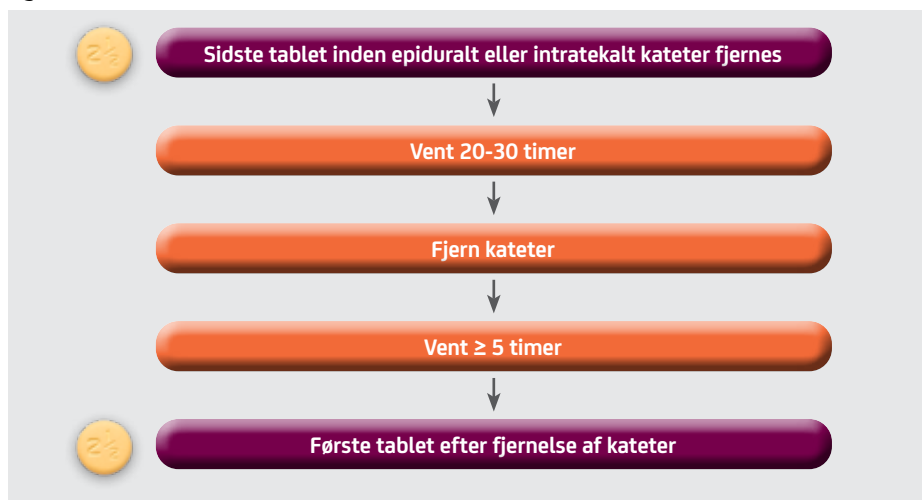
Ved neuraksial anæstesi (spinal-/epiduralanæstesi) eller spinal /epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Postoperativt skal epiduralt eller intratekalt kateter fjernes **mindst 5 timer** inden den første dosis Eliquis[®] gives.

Vejledning vedr. brug af Eliquis[®] hos patienter med epiduralt eller intratekalt kateter

Der er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af Eliquis[®] ved intratekalt eller epiduralt katetre. I tilfælde af behov for dette og baseret på farmakokinetiske data for Eliquis[®], bør der være et interval på **mindst 20-30 timer** (dvs. 2 x halveringstid) fra den sidste Eliquis[®] dosis til kateteret fjernes, og mindst en dosis bør udelades, før kateteret fjernes. Den næste Eliquis[®] dosis kan gives **tidligst 5 timer efter**, kateteret er fjernet. Som med alle antikoagulantia, er erfaring med neuraksial blokade begrænset, og Eliquis[®] bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved brug af neuraksial blokade (figur 5).

Patienten skal overvåges hyppigt for tegn eller symptomer på neurologiske udfald (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der observeres neurologiske udfald, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose, og behandling skal iværksættes.

Figur 5



Behandling af overdosering og blødning^{1,2}

Overdosering af Eliquis[®] kan resultere i højere risiko for blødning. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen stoppes, og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase, transfusion med frisk frosset plasma eller administration af en antidot mod faktor Xa-hæmmere, bør overvejes.

I kontrollerede kliniske studier med oralt indgivet Eliquis[®] til raske personer i doser op til 50 mg dagligt i 3-7 dage (25 mg 2 gange dagligt i 7 dage eller 50 mg 1 gang dagligt i 3 dage) blev der ikke set klinisk relevante bivirkninger.

Hos raske forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af en 20 mg Eliquis[®] dosis gennemsnitlig AUC med henholdsvis 50% og 27% og påvirkede ikke C_{max}. Gennemsnitlig halveringstid mindskedes fra henholdsvis 13,4 timer, når Eliquis[®] blev administreret alene til 5,3 timer, og 4,9 timer, når aktivt kul blev administreret 2 og 6 timer efter Eliquis[®]. Derfor kan administration af aktivt kul være hensigtsmæssig til behandling af overdosering med Eliquis[®] eller efter utilsigtet indtagelse.

I situationer, hvor reversering af antikoagulerende er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere tilgængelig. Indgivelse af protrombin kompleks koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes. Ophævelse af Eliquis[®] farmakodynamiske effekt, påvist ved ændringer i analysen for trombindannelse, var evident i slutningen af infusionen og nåede baseline værdier inden for 4 timer efter påbegyndelse af 4-faktor PCC-infusion over 30 minutter hos raske forsøgspersoner. Der er dog ingen klinisk erfaring med brug af 4-faktor PCC-præparater til at stoppe blødning hos personer, som har fået Eliquis[®]. Der er aktuelt ingen erfaring med brugen af rekombinant faktor VIIa til personer i behandling med Eliquis[®]. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af responset på behandlingen af blødningen.

Hvor det er muligt, bør det overvejes at konsultere en koagulationseksperter i tilfælde af større blødninger.

Hæmodialyse reducerede AUC med 14% hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, når 5 mg Eliquis[®] som enkelt-dosis blev administreret oralt. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med Eliquis[®].

Anvendelse af koagulationstests^{1,2}

Behandling med Eliquis® kræver ikke rutinemæssig laboratoriemonitorering. En kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa kan imidlertid være nyttig i særlige situationer, hvor kendskabet til eksponering for Eliquis® kan udnyttes, når der skal træffes kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosis eller akut kirurgi.

Protrombintid (PT), INR og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)

Ændringerne observeret ved disse koagulationstests ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til vurdering af Eliquis®s farmakodynamiske effekt. I analysen for trombindannelse reducerede Eliquis® endogent trombinpotentiale, som er en målestok for trombindannelse i humant plasma.

Anti-FXa test

Eliquis® udviser også anti-faktor Xa-aktivitet, afspejlet ved reduktion i faktor Xa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti-faktor Xa-tests; resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige tests. Der foreligger kun data fra kliniske studier for Rotachrom Heparin kromogen analysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en tæt direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af Eliquis®, som når de maksimale værdier på tidspunktet for Eliquis®s maksimale plasmakoncentration. Sammenhængen mellem Eliquis®s plasmakoncentration og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmelsesvis lineær over et bredt dosisinterval.

Tabel 1 viser den forventede eksponering ved steady state og anti-faktor Xa-aktivitet for hver indikation. Hos patienter, der tager Eliquis® til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,6 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter med non-valvulær atrieflimren, der tager Eliquis® til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,7 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter, der tager Eliquis® til behandling af DVT og LE eller forebyggelse af recidiverende DVT og LE, viser resultaterne et udsving på mindre end 2,2 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration.

Tabel 1

Forventet eksponering ved steady state og anti-Factor Xa aktivitet

	Eliquis® C _{max} (ng/ml)	Eliquis® C _{min} (ng/ml)	Eliquis® anti-Factor Xa aktivitet max (IE/ml)	Eliquis® anti-Factor Xa aktivitet min (IE/ml)
--	--------------------------------------	--------------------------------------	--	--

Median [5., 95. percentil]

Forebyggelse af VTE: elektiv hofte- eller knæalloplastik

2,5 mg 2 gange dagligt	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
---------------------------	--------------	--------------	-----------------	------------------

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: NVAf

2,5 mg 2 gange dagligt*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg 2 gange dagligt	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]

Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE

2,5 mg 2 gange dagligt	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg 2 gange dagligt	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg 2 gange dagligt	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Dosisjusteret baseret på mindst 2 af 3 kriterier for dosisreduktion som vist i figur 2.