

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

Eliquis[®] (apixaban) vejledning til ordinerende læger

Denne vejledning til ordinerende læger er ikke en erstatning for Eliquis[®] produktresuméerne. Læs venligst produktresuméerne for fuld information om ordinerer på www.ema.europa.eu

En digital version af vejledningen er tilgængelig på www.Eliquis.dk

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

Patientkort	3
Terapeutisk indikation hos voksne:	4
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer	4
Dosisreduktion hos voksne	4
Glemte dosis hos voksne	5
Voksne patienter med nedsat nyrefunktion	5
Voksne patienter med nedsat leverfunktion	5
Voksne patienter, der får foretaget kateterablation	5
Voksne patienter, der gennemgår kardiovertering	6
Terapeutisk indikation hos voksne:	7
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne	7
Doseringsanbefalinger for voksne	7
Glemte dosis hos voksne	7
Voksne patienter med nedsat nyrefunktion	8
Voksne patienter med nedsat leverfunktion	8
Hæmodynamisk ustabile voksne LE patienter eller voksne patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi	8
Voksne patienter med aktiv cancer	8
Terapeutisk indikation hos voksne:	9
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik	9
Doseringsanbefalinger hos voksne	9
Glemte dosis hos voksne	9
Voksne patienter med nedsat nyrefunktion	9
Voksne patienter med nedsat leverfunktion	9
Terapeutisk indikation hos den pædiatriske population	10
Doseringsanbefalinger hos pædiatriske patienter	10
Glemte dosis hos pædiatriske patienter	11
Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion	11
Pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion	11
Skift til og fra Eliquis®	12
Skift fra vitamin K-antagonist (VKA) behandling til Eliquis®	12
Skift fra ELIQUIS® til VKA- behandling	12
Populationer med potentielt højere blødningsrisiko	13
Kirurgi og invasive indgreb	15
Midlertidig seponering	15
Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur	16
Vejledning vedrørende brug af Eliquis® hos patienter med intratekalt eller epiduralt kateter	16
Behandling af overdosering og blødning	17
Anvendelse af koagulationstest	17
Protrombintid (PT), INR og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)	17
Anti-Faktor Xa (FXa)-test	18
Referencer	20

Patientkort

Alle patienter, der får Eliquis[®], får et Patientkort med information om betydning og konsekvens af antikoagulationsbehandling. Patientkortet er inkluderet i pakningerne med Eliquis[®] (0,15 mg granulat i kapsler til åbning; 0,5 mg overtrukket granulat pakket i breve med 0,5 mg, 1,5 mg og 2 mg; 2,5 mg og 5 mg fillovertrukne tabletter) sammen med indlægssedlen.

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

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

Patienterne eller omsorgspersonerne bør rådes til altid at have Patientkortet på sig og vise det til alle sundhedspersoner, som er involveret i deres behandling. Patienterne bør også informeres om vigtigheden af at oplyse sundhedspersoner, som er involveret i deres behandling, om, at de tager Eliquis[®], hvis de skal have fortaget kirurgi eller invasive indgreb.

Terapeutisk indikation hos voksne:

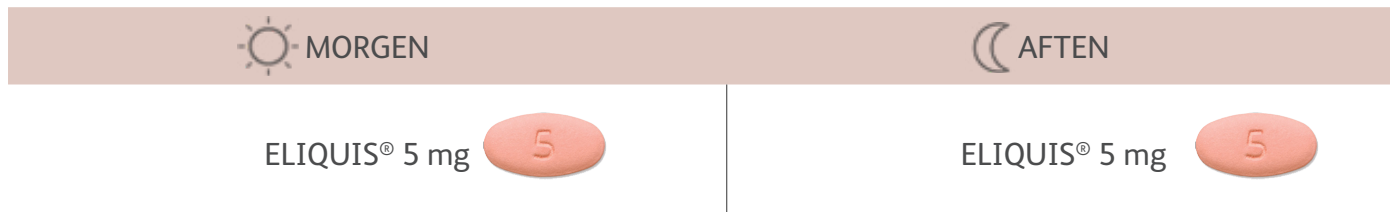
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer

såsom apopleksi eller transitorisk attack (TIA) i anamnesen, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse \geq II)^{1,2}.

Doseringsanbefalinger hos voksne

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

Figur 1



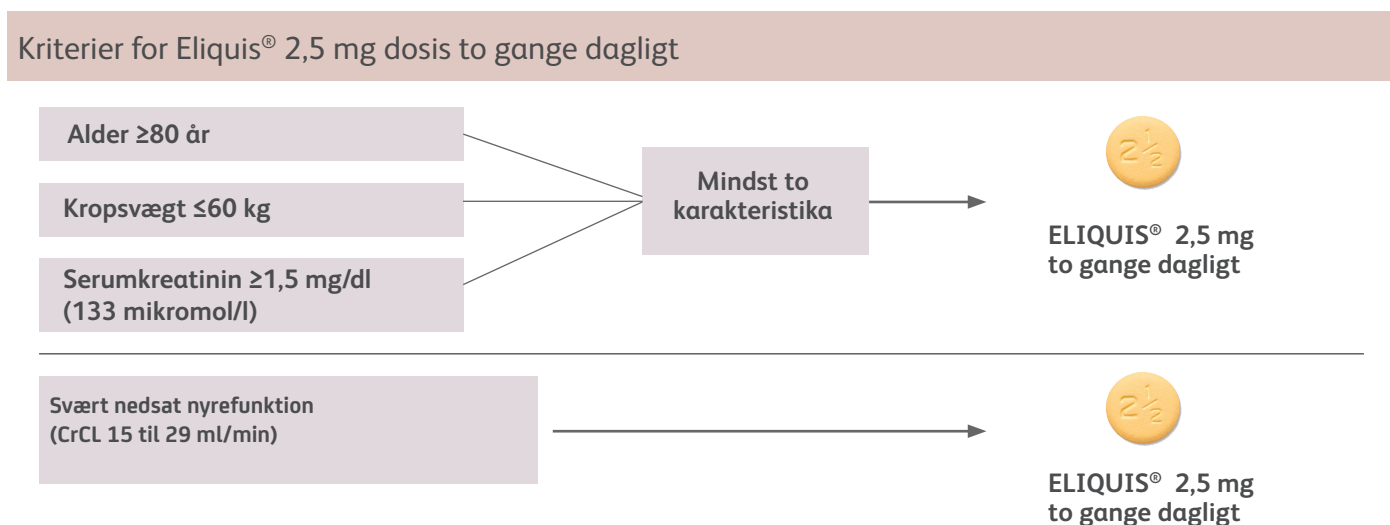
Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Eliquis® tabletter knuses og røres ud i vand, 5 % glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller de kan blandes med æblemos og indtages oralt umiddelbart efter. Alternativt kan Eliquis® tabletterne knuses og røres ud i 60 ml vand eller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

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

Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF og svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] 15 til 29 ml/min), skal patienterne have den lave Eliquis® dosis på 2,5 mg to gange dagligt (figur 2).

Figur 2



Glemte dosis hos voksne

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis to gange dagligt næste dag som anbefalet.

Voksne 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 to gange dagligt
Let (CrCl 51 – 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 – 50 ml/min) nedsat nyrefunktion	5 mg to gange dagligt. Ingen dosisjustering medmindre patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion til 2,5 mg to gange dagligt baseret på alder, kropsvægt og/eller serumkreatinin (se afsnittet om dosisreduktion hos voksne)

Voksne patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Lever sygdom 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 alaninaminotransferase (ALAT)/aspartataminotransferase (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.

Voksne patienter, der får foretaget kateterablation

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

Voksne patienter, der gennemgår kardiovertering

Behandling med Eliquis® kan påbegyndes eller fortsættes hos voksne 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	Opfylder patienten kriterierne for dosisreduktion?	Dosisregime
Initiering af behandling med Eliquis®	Nei	5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering
	Ja	2,5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering
Ikke tilstrækkelig tid før kardiovertering* til at indgive det forventede dosisregime på 5 enkeltdoser Eliquis® over mindst 2,5 dage	Nei	Støddosis på 10 mg mindst 2 timer før kardiovertering efterfulgt af 5 mg to gange dagligt
	Ja	Støddosis på 5 mg mindst 2 timer før kardiovertering efterfulgt af 2,5 mg to gange dagligt

* Lægen bør overveje at undersøge for ventrikulær trombe før kardiovertering.

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 hos voksne:

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

Doseringsanbefalinger for voksne







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

Ifølge gældende kliniske retningslinjer bør kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) baseres på forbigående 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 to 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 to gange dagligt initieres efter afsluttet 6 måneders behandling med Eliquis® 5 mg to gange dagligt eller med et andet antikoagulant, som vist i Figur 3.

Figur 3

DOSERINGSREGIME	MORGEN	AFTEN	DAGLIG DOSIS
Behandling af akut DVT eller LE (mindst 3 måneder)			
Dag 1 til 7: 10 mg to gange dagligt	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	20 mg
Dag 8 og derefter: 5 mg to gange dagligt	 ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg	10 mg
Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders behandling af DVT eller LE			
2,5 mg to 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 oralt 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 doser hos voksne

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten bør fortsætte med at tage den almindelige dosis to gange dagligt næste dag som anbefalet.

Voksne 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
Let (CrCl 51 – 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 – 50 ml/min) nedsat nyrefunktion	Dosisjustering ikke nødvendig

Voksne 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 voksne LE patienter eller voksne patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi

Eliquis® frarådes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med LE, som er hæmodynamisk ustabile, eller som måske får behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da Eliquis®' sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Voksne patienter med aktiv cancer

Patienter med aktiv cancer kan have høj risiko for både venøs tromboembolisme og blødningshændelser.

Når Eliquis® overvejes til DVT- eller PE-behandling hos kræftpatienter, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordelene mod risiciene

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

Doseringsanbefalinger hos voksne

Den anbefalede dosis er 2,5 mg Eliquis® indtaget oralt to 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 doser hos voksne

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis to gange dagligt næste dag som anbefalet.

Voksne 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
Let (CrCl 51 – 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 – 50 ml/min) nedsat nyrefunktion	Dosisjustering ikke nødvendig

Voksne 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.

Terapeutisk indikation hos den pædiatriske population

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år^{1,2,3,4,5}

Brug af Eliquis® frarådes hos neonatale patienter og hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år ved andre indikationer end behandling af VTE samt forebyggelse af recidiverende VTE.

Doseringsanbefalinger hos pædiatriske patienter

Hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år skal behandling med Eliquis® iværksættes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

Den anbefalede dosis af Eliquis® er baseret på patientens vægt (tabel 1). Dosis skal justeres i henhold til vægtgruppe, efterhånden som behandlingen skrider frem.

Der kan ikke gives nogen doseringsanbefalinger for patienter med en vægt, som ikke er anført i doseringstabellen.

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt på baggrund af retningslinjerne for behandling af VTE i den pædiatriske population, efter omhyggelig afvejning af fordelene ved behandling og risikoen for blødning.

Tabel 1:

Doseringsanbefalinger for Eliquis® ved behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter efter vægt i kg						
Lægemiddel-former	Legemsvægt (kg)	Dag 1-7		Dag 8 og derefter		
		Doseringskema	Maksimal daglig dosis	Doseringskema	Maksimal daglig dosis	
Granulat i kapsler til åbning 0,15 mg	4 til < 5 kg	0,6 mg to gange dagligt	1,2 mg	0,3 mg to gange dagligt	0,6 mg	
	5 til < 6 kg	1,0 mg to gange dagligt	2,0 mg	0,5 mg to gange dagligt	1,0 mg	
	6 til < 9 kg	2,0 mg to gange dagligt	4,0 mg	1,0 mg to gange dagligt	2,0 mg	
	Overtrukket granulat i brev 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	9 til < 12 kg	3,0 mg to gange dagligt	6,0 mg	1,5 mg to gange dagligt	3,0 mg
		12 til < 18 kg	4,0 mg to gange dagligt	8,0 mg	2,0 mg to gange dagligt	4,0 mg
		18 til < 25 kg	6,0 mg to gange dagligt	12,0 mg	3,0 mg to gange dagligt	6,0 mg
25 til < 35 kg		8,0 mg to gange dagligt	16,0 mg	4,0 mg to gange dagligt	8,0 mg	
Filmovertrukne tabletter 2,5 mg og 5,0 mg	≥ 35 kg	10,0 mg to gange dagligt	20,0 mg	5,0 mg to gange dagligt	10,0 mg	

Glemt dosis hos pædiatriske patienter

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis to gange dagligt næste dag som anbefalet.

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion

På baggrund af data om voksne og begrænsede data hos pædiatriske patienter er det ikke nødvendigt at justere dosis hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Eliquis® frarådes til pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen klinisk erfaring for pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion og derfor frarådes Eliquis® hos disse patienter. Hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 år defineres svært nedsat nyrefunktion som en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på under 30 ml/min/1,73 m² legemsoverfladeareal (BSA). Tærsklerne for svært nedsat nyrefunktion i studiet CV185325 med patienter i alderen under 2 år er sammenfattet efter køn og post-natal alder er anført i tabel 2 herunder. Hver svarer til en eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA for patienter i alderen ≥ 2 år.

Tabel 2

eGFR-egnetheds-tærskler for studiet CV185325

Post-natal alder (køn)	GFR-referenceområde (ml/min/1,73 m ²)	Egnetheds-tærskel for eGFR*
1 uge (dreng og pige)	41 ± 15	≥ 8
2 til 8 uger (dreng og pige)	66 ± 25	≥ 12
> 8 uger til < 2 år (dreng og pige)	96 ± 22	≥ 22
2 til 12 år (dreng og pige)	133 ± 27	≥ 30
13 til 17 år (dreng)	140 ± 30	≥ 30
13 til 17 år (pige)	126 ± 22	≥ 30

*Egnetheds-tærskler for deltagere i studiet CV185325, hvor estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) blev beregnet i henhold til den opdaterede Schwartz bedside-ligning (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne per protokol-tærskel svarede til det eGFR, under hvilket en prospektiv patient blev betragtet som havende "utilstrækkelig nyrefunktion", der udelukkede deltagelse i studiet CV185325. Hver tærskel blev defineret som et eGFR < 30 % af 1 standardafvigelse (SD) under GFR-referenceområdet for alder og køn. Tærskelværdier for patienter i alderen < 2 år svarede til en eGFR på < 30 ml/min/1,73 m², som er den konventionelle definition af svært nedsat nyrefunktion hos patienter i alderen > 2 år.

Pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion

Eliquis® er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Før behandling med Eliquis® indledes, bør der udføres leverfunktionstest.

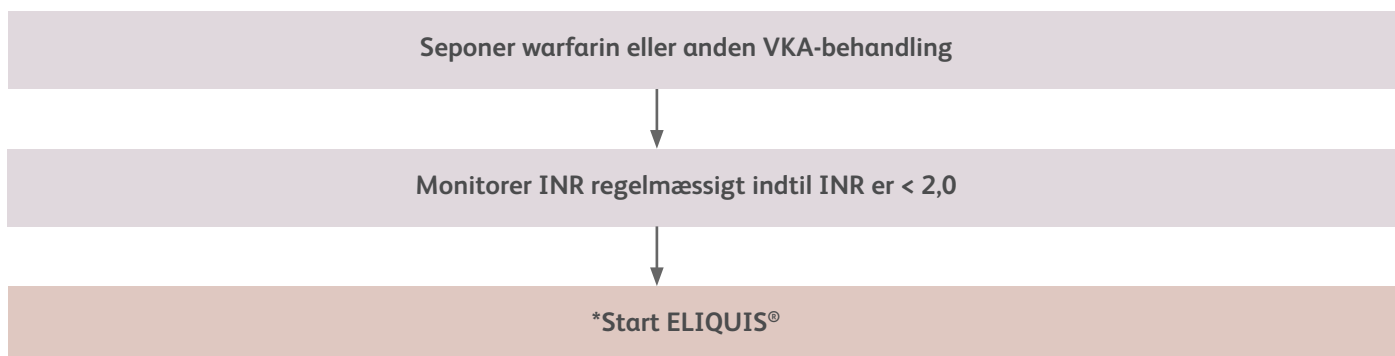
Skift til og fra Eliquis[®] 1,2,3,4,5

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 (voksne og pædiatriske) 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



* Der henvises til doseringsanbefalinger i henhold til indikationen

Skift fra ELIQUIS[®] til VKA- behandling

Der foreligger ingen data vedrørende pædiatriske patienter.

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

Populationer med potentielt højere blødningsrisiko^{1,2,3,4,5}

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® skal **seponeres**, hvis der opstår svær blødning.

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 rygskeade
- Nylig hjerne- ryg- eller øjenkirurgi
- Nylig intrakraniell blødning
- Kendte eller mistænkte esofagale varicer, arteriovenøs misdannelse, vaskulære aneurismer eller svære intraspinal 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, dabigatranetexilat)

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

Trombocyttaggregationshæmmere

Samtidig brug af Eliquis® og antitrombotiske midler øger blødningsrisikoen.

Der skal udvises forsigtighed, ved samtidig behandling med selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er)/ serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), 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 sulfinpyrazon) eller trombolytika. Da disse midler øger risikoen for blødning, bør disse lægemidler ikke administreres samtidig med Eliquis®

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

Nedsat nyrefunktion

Se afsnit om patienter med nedsat nyrefunktion under doseringsanbefalinger for hver enkelt indikation

- Anvendelse frarådes hos patienter med CrCl < 15 ml/min eller dialysepatienter
- Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med NVAF

- Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 til 29 ml/min) bør få den lave dosis af Eliquis® på 2,5 mg to gange dagligt
- Patienter med serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) i forbindelse med alder \geq 80 år eller kropsvægt \leq 60 kg bør få den lave dosis Eliquis® på 2,5 mg to gange dagligt

Ældre

- Dosisjustering er ikke nødvendig

Patienter med NVAF

- Dosisjustering er ikke nødvendig undtagen i kombination med andre faktorer

Voksne med lav kropsvægt \leq 60 kg

- Dosisjustering er ikke nødvendig

Patienter med NVAF

- Dosisjustering er ikke nødvendig undtagen i kombination med andre faktorer

Samtidig brug af kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp

- Brugen af Eliquis® frarådes hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med eksempelvis 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

- Dosisjustering af Eliquis® er ikke nødvendig ved samtidig behandling med f.eks. amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, quinidin og verapamil

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

Samtidig brug af kraftige induktorer af både CYP3A4 og P-gp

- 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 til Eliquis®, og bør anvendes med forsigtighed

Behandling af DVT eller LE

- Eliquis® frarådes

Kirurgi og invasive indgreb^{1,2}

Behandling med Eliquis® skal seponeres før elektiv kirurgi 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 en elektiv procedure, såsom kirurgi eller et 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.

Seponering af 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)

Mindst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive indgreb

Moderat eller høj blødningsrisiko

(inkluderer alle indgreb, hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor risikoen for blødning er uacceptabel)

Mindst 48 timer før elektiv kirurgi eller invasive indgreb

Midlertidig seponering^{1,2,3,4,5,6}

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

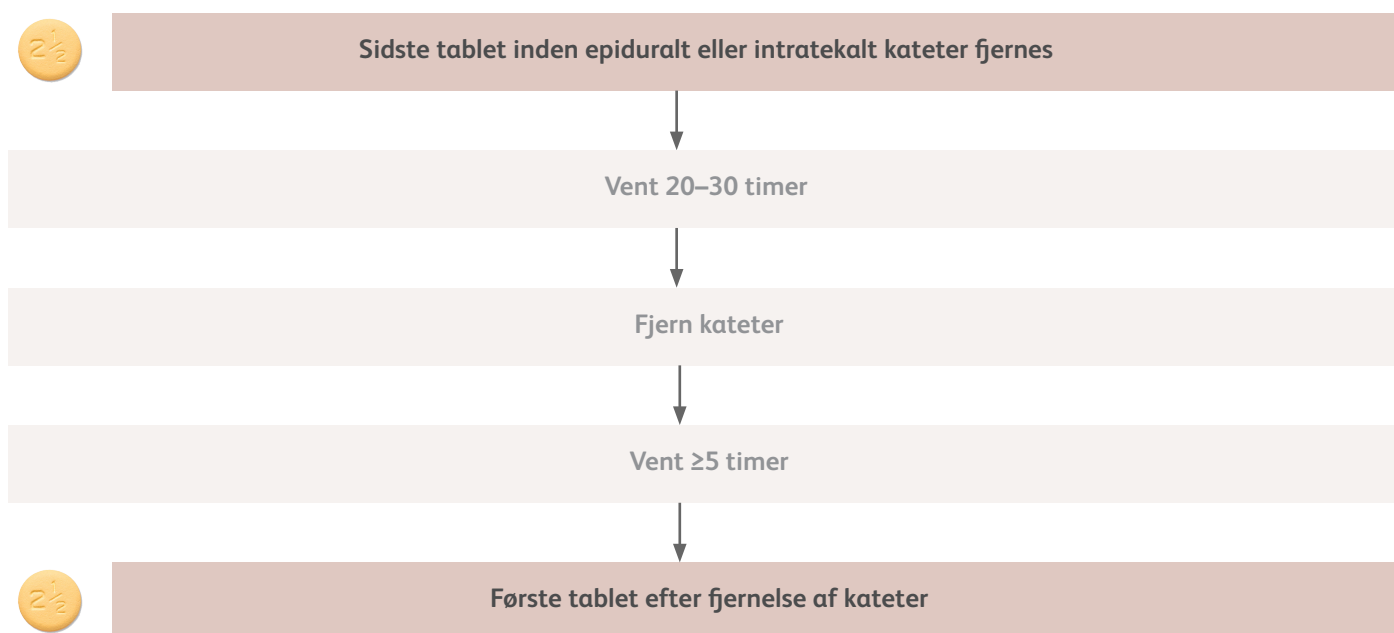
Ved neuraksial anæstesi (spinal-/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Post-operativt skal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

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

Der er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af Eliquis[®] og indlagt intratekalt eller epiduralt kateter. 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 blevet fjernet. Som med alle nye antikoagulantia er erfaring med neuraksial blokade begrænset, og Eliquis[®] bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved brug af neuraksial blokade (figur 5).

Patienterne skal overvåges hyppigt for tegn eller symptomer på neurologiske udfald (f.eks. følelseløshed 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



Der foreligger ingen data om tingen af anlæggelse eller fjernelse af neuraksialt kateter hos pædiatriske patienter, der får Eliquis[®]. Seponer Eliquis[®] i disse tilfælde, og overvej at give korttidsvirkende antikoagulantia parenteralt.

Behandling af overdosering og blødning^{1,2,3,4,5,6}

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 voksne personer i doser op til 50 mg dagligt i 3-7 dage (25 mg to gange dagligt i 7 dage eller 50 mg én gang dagligt i 3 dage) blev der ikke set klinisk relevante bivirkninger.

Hos raske voksne forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af en 20 mg Eliquis®-dosis det gennemsnitlige areal under kurven (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 antikoagulering er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere (andexanet alfa) tilgængelig for voksne. 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.

En specifik antidot (andexanet alfa), som modvirker Eliquis®' farmekodynamiske virkning er ikke blevet fastlagt for den pædiatriske population (se produktresuméet for andexanet alfa). Transfusion af frisk frosset plasma eller indgivelse af PCC eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes.

Hvor det er muligt, bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødning.

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

Anvendelse af koagulationstest^{1,2,3,4,5,6}

Selvom behandling med Eliquis® ikke kræver rutinemæssig overvågning af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i særlige situationer, hvor viden om eksponering for Eliquis® kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

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

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

Anti-Faktor Xa (FXa)-test

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

Tabel 3 viser den forventede eksponering ved steady state og AXA for hver indikation hos voksne. 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 3

Forventet eksponering ved steady state og anti-Faktor Xa-aktivitet hos voksne				
	Eliquis [®] C _{maks} (ng/mL)	Eliquis [®] C _{min} (ng/mL)	Eliquis [®] AXA max(IE/ml)	Eliquis [®] AXA min (IE/ml)
Median [5., 95. percentil]				
Forebyggelse af VTE: elektiv hofte- eller knæalloplastik				
2,5 mg to 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 to gange dagligt*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to 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 to gange dagligt	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg to gange dagligt	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg to 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 dosisreduktionskriterier som vist i figur 2.

Pædiatrisk population

Studier af Eliquis[®] hos pædiatriske patienter anvendte STA[®] Liquid Anti-Xa-Eliquis[®]-analysen. Resultater fra disse studier indikerer, at det lineære forhold mellem Eliquis[®]-koncentration og AXA stemmer overens med det tidligere dokumenterede forhold hos voksne. Dette understøtter Eliquis[®] dokumenterede virkningsmekanisme som en selektiv hæmmer af FXa. Tabel 4 viser den forventede eksponering ved steady state og AXA for hver indikation hos pædiatrisk population.

Tabel 4

Forventet eksponering ved steady state og anti-Factor Xa-aktivitet hos den pædiatriske population

	Eliquis® C _{maxss} (ng/mL)	Eliquis® C _{minss} (ng/mL)	Eliquis® AXA max (IE/ml)	Eliquis® AXA min (IE/ml)
Geometriske gennemsnittet [%CV]				
Vægtgrupperne 9 til ≥ 35 kg i studiet CV185155				
De eksponeringer, der blev opnået under anvendelse af doseringsregimet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik 2,5 mg to gange dagligt	80.8 [16.8]	30.3 [22]	71.9 [17.3]	27.1 [22.2]
Vægtgrupperne 6 til ≥ 35 kg i studiet CV185362				
De eksponeringer, der blev opnået under anvendelse af doseringsregimet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik på 5 mg to gange dagligt	230 [39.5]	71.3 [61.3]	213 [41.7]	67.1 [30.2]
Vægtgrupperne 6 til ≥ 35 kg i studiet CV185325				
De eksponeringer, der blev opnået under anvendelse af doseringsregimet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik på 5 mg to gange dagligt	144 [36.9]	50 [54.5]	146 [40.2]	47.1 [57.2]

Referencer:

1. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 2,5 mg fillovertrukne tabletter produktresumé.
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 5 mg fillovertrukne tabletter produktresumé.
3. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 0,15 mg granulat i kapsler til åbning produktresumé.
4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 0,5 mg overtrukket granulat i brev produktresumé.
5. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 1,5 mg overtrukket granulat i brev produktresumé.
6. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 2 mg overtrukket granulat i brev produktresumé.