

ELIQUIS® (Apixaban)



Leitfaden für medizinische Fachkreise

Dieser Leitfaden ersetzt nicht die ELIQUIS® Fachinformation.
Die vollständige Information finden Sie in der Fachinformation.



Eine digitale Version dieses Leitfadens
ist verfügbar unter www.apixaban-safety.at

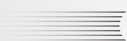
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/>

Vermutete Nebenwirkungen sollten auch an Bristol-Myers Squibb gemeldet werden:
Bristol-Myers Squibb GesmbH, Pharmakovigilanz, Rivergate/Gate 1/ 5. OG, Handelskai
92, 1200 Wien, Tel: +43 (0) 160143-220, E-Mail: medinfo.austria@bms.com

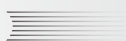
**Dieser Leitfaden dient dazu, das mit der Anwendung von ELIQUIS® verbundene
Blutungsrisiko zu managen und weitestgehend zu minimieren.**



Leitfaden für medizinische Fachkreise – Version 11, April 2021
Erstellt: 06/2021, 432-AT-2100049



Bristol Myers Squibb™



Inhaltsverzeichnis

Patientenausweis	3
Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren	
Dosierung	4
Dosisanpassung	4
Vergessene Einnahme	4
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	5
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	5
Patienten, an denen eine Katheterablation durchgeführt wird	5
Patienten, an denen eine Kardioversion durchgeführt wird	5
Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	
Dosierung	6
Vergessene Einnahme	7
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	7
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	7
Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen	7
Patienten mit aktiver Krebserkrankung	7
Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	
Dosierung	8
Vergessene Einnahme	8
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	8
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	8
Hinweise für alle Indikationsgebiete	
Umstellung auf und von ELIQUIS®	9
Mörserbarkeit und Sondengängigkeit	9
Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko	10
Operationen und invasive Eingriffe	12
Vorübergehende Unterbrechung der Therapie	13
Spinal-/ Epiduralanästhesie oder -punktion	13
Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen	14
Einsatz von Blutgerinnungstests	15
Referenzen	16

Patientenausweis

Jedem Patienten, der ELIQUIS® 2,5 mg oder 5 mg verschrieben bekommt, muss ein Patientenausweis ausgehändigt werden, und er muss über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulanzen aufgeklärt werden.

Der Patientenausweis zusammen mit der Gebrauchsinformation ist auch in der 2,5 mg und 5 mg Packung von ELIQUIS® beigelegt.

Insbesondere sollten Sie mit dem Patienten über die Notwendigkeit der Therapieeinhaltung, die Anzeichen für eine Blutung und Situationen, in denen ärztlicher Rat eingeholt werden sollte, sprechen.

Der Patientenausweis dient dazu, medizinische Fachkräfte über die Therapie des Patienten mit Antikoagulanzen zu informieren und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall.

Der Patient muss angewiesen werden, den Patientenausweis ständig bei sich zu tragen und jeder medizinischen Fachkraft zu zeigen. Der Patient sollte auch daran erinnert werden, seinen behandelnden Arzt über die Einnahme von ELIQUIS® zu informieren, wenn eine Operation oder ein invasiver Eingriff durchgeführt werden muss.

Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren^{1,2}

Risikofaktoren für Schlaganfälle bei Patienten mit NVAf beinhalten Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von ELIQUIS® ist 5 mg, 2 x täglich (Abb. 1). ELIQUIS® sollte mit Wasser geschluckt werden und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Mörserbarkeit/Sondengängigkeit siehe Seite 9). Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.



Abb. 1

Tablette nicht in Originalgröße dargestellt

Dosisanpassung

Bei Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 Micromol/l) ist die empfohlene orale Dosis von ELIQUIS® 2,5 mg, 2 x täglich (Abb. 2).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 15–29 ml/min) sollten ebenfalls die reduzierte Dosierung von 2,5 mg, 2 x täglich erhalten.

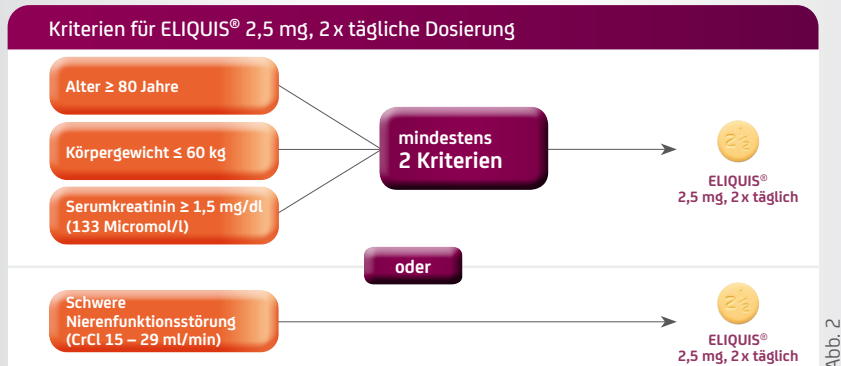


Abb. 2

Tablette nicht in Originalgröße dargestellt

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient ELIQUIS® sofort einnehmen und danach mit der 2 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	5 mg, 2 x täglich. Keine Dosisanpassung erforderlich, außer bei Patienten, die mind. 2 der im Abschnitt Dosisanpassung genannten Kriterien für eine Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich (basierend auf Alter, Körpergewicht und/oder Serumkreatinin) erfüllen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B)	Anwendung mit Vorsicht Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit ELIQUIS® sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen Alanin-Aminotransferase (ALT) / Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 2 \times$ ULN (Upper Limit of Normal = Oberer Grenzwert) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte ELIQUIS® bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten, an denen eine Katheterablation durchgeführt wird

ELIQUIS® kann bei Patienten, die sich einer Katheterablation wegen Vorhofflimmern unterziehen, fortgesetzt werden.

Patienten, an denen eine Kardioversion durchgeführt wird

ELIQUIS® kann bei NVAf-Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich ist, begonnen oder fortgesetzt werden. Bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhofthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z.B. transösophageale Echokardiographie (TEE) oder Computertomographie (CT)) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen Richtlinien. Bei Patienten, bei denen im Vorfeld ein intrakardialer Thrombus festgestellt wurde, sollen vor der Kardioversion bestehende medizinische Richtlinien beachtet werden.

Patientenstatus	Patient erfüllt Voraussetzungen für Dosisreduktion?	Dosierungsschema
Beginn der Behandlung mit ELIQUIS®	Nein	5 mg 2x täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion
	Ja	2,5 mg 2x täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion
Nicht ausreichend Zeit, um vor der Kardioversion 5 Dosen ELIQUIS® zu verabreichen	Nein	10 mg Aufsättigungsdosis mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion, gefolgt von 5 mg 2x täglich
	Ja	5 mg Aufsättigungsdosis mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion, gefolgt von 2,5 mg 2x täglich

Für alle Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, sollte vor der Kardioversion eine Bestätigung verlangt werden, dass der Patient ELIQUIS® wie verschrieben eingenommen hat. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sind die medizinischen Richtlinien zur Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen^{1,2}









Dosierung

Die empfohlene Dosis von ELIQUIS® zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2 x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen, gefolgt von 2 x täglich 5 mg. ELIQUIS® sollte mit Wasser geschluckt werden und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Mörserbarkeit/Sondengängigkeit siehe Seite 9).

Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit wichtigen transienten/reversiblen Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

Die empfohlene Dosis von ELIQUIS® zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2 x täglich 2,5 mg. ELIQUIS® sollte mit Wasser geschluckt werden und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Mörserbarkeit/Sondengängigkeit siehe Seite 9).

Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2 x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung (mit entweder 2 x täglich ELIQUIS® 5 mg, oder einem anderen Antikoagulanz) begonnen werden.

Dosis	Morgens 	Abends 	Maximale Tagesdosis
Behandlung einer TVT oder LE (mindestens 3 Monate)			
Tag 1–7: 10 mg, 2x täglich →	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	20 mg
Ab Tag 8 5 mg, 2x täglich →	 ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg	10 mg
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung der TVT oder LE			
2,5 mg, 2 x täglich →	 ELIQUIS® 2,5 mg	 ELIQUIS® 2,5 mg	5 mg

Tablette nicht in Originalgröße dargestellt

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individuell festgelegt werden.

Abb. 3

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient ELIQUIS® sofort einnehmen und danach mit der 2 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion

Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min)	Mit Vorsicht anwenden
Leichte (CrCl 51–80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30–50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion

Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit ELIQUIS® sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST > 2 x ULN (Upper Limit of Normal = Oberer Grenzwert) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x ULN waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte ELIQUIS® bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen

ELIQUIS® wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen.

Patienten mit aktiver Krebserkrankung

Patienten mit aktiver Krebserkrankung können ein hohes Risiko für sowohl venöse Thromboembolien als auch Blutungen haben. Wenn Apixaban zur Behandlung von TVT oder LE bei Krebspatienten in Erwägung gezogen wird, sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen das Risiko erfolgen.

Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen¹

Dosierung

Die empfohlene Dosis ELIQUIS® ist 2,5 mg, 2 x täglich. ELIQUIS® sollte mit Wasser geschluckt werden und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Mörserbarkeit/Sondengängigkeit siehe Seite 9). Die erste Gabe sollte 12 bis 24 Stunden nach der Operation erfolgen.

Ärzte sollten bei der Entscheidung über den Anwendungszeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters den möglichen Nutzen einer früheren Antikoagulation zur Prophylaxe venöser Thromboembolien gegen das Risiko post-operativer Blutungen abwägen.

Bei Patienten mit einer **Hüftgelenkersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **32 bis 38 Tage**.

Bei Patienten mit einer **Kniegelenkersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **10 bis 14 Tage**.

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient ELIQUIS® sofort einnehmen und danach mit der 2 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Mit Vorsicht anwenden
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit ELIQUIS® sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST > 2 x ULN (Upper Limit of Normal = Oberer Grenzwert) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte ELIQUIS® bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

HINWEISE FÜR ALLE INDIKATIONSGBIETE

Umstellung auf und von ELIQUIS®^{1,2}

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf ELIQUIS® (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen.

Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

Umstellung von Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf ELIQUIS®

Bei Umstellung von einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf ELIQUIS® sollte die Therapie mit Warfarin oder anderen VKA beendet werden. Die Behandlung mit ELIQUIS® kann beginnen, sobald der International Normalized Ratio- (INR-) Wert < 2,0 ist (Abb. 4).

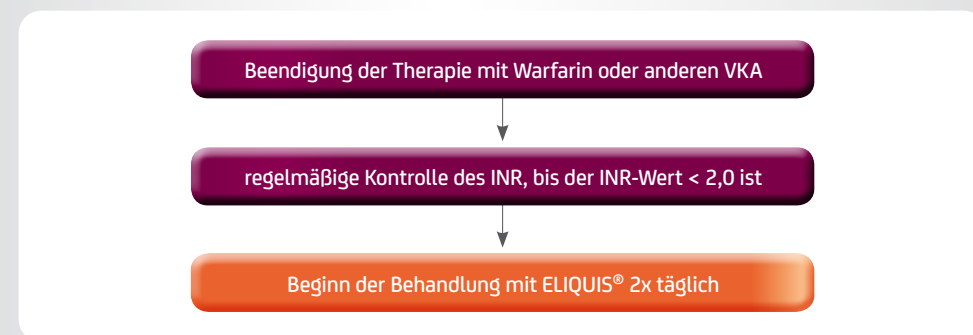


Abb. 4

Umstellung von ELIQUIS® auf VKA-Therapie

Bei Patienten, die von ELIQUIS® auf eine VKA-Therapie umgestellt werden, sollte ELIQUIS® mindestens für die ersten 2 Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach 2 Tagen gleichzeitiger Verabreichung von ELIQUIS® und VKA sollte der INR-Wert vor der nächsten ELIQUIS®-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von ELIQUIS® und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ ist.

Mörserbarkeit und Sondengängigkeit von ELIQUIS®

Falls Patienten nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können ELIQUIS® Tabletten zerstoßen und in Wasser oder 5% Glukose in Wasser (G5W) oder Apfelsaft gelöst beziehungsweise mit Apfelmus gemischt und sofort eingenommen werden. Alternativ können die ELIQUIS® Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder G5W gelöst und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene ELIQUIS® Tabletten sind in Wasser, G5W, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko^{1,2}

Einige Untergruppen von Patienten haben ein erhöhtes Blutungsrisiko und sollten **sorgfältig** auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen **überwacht** werden. ELIQUIS® ist bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko **mit Vorsicht** anzuwenden. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit ELIQUIS® **abgebrochen** werden.

Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden

- zum Beispiel:
- akute, klinisch relevante Blutung
 - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind
 - akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen
 - maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko
 - kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen
 - kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen
 - kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen
 - bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.

Die Anwendung von ELIQUIS® ist **kontraindiziert**.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Antikoagulanzen, z.B.

- unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (z.B. Enoxaparin, Dalteparin), Heparinderivate (z.B. Fondaparinux)
- orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran)

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung von ELIQUIS® und anderen Antikoagulanzen **kontraindiziert**, außer

- bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie
- wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während einer Katheterablation wegen Vorhofflimmern gegeben wird.

Thrombozytenaggregationshemmer

Die gleichzeitige Einnahme von ELIQUIS® und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko. ELIQUIS® sollte bei gleichzeitiger Gabe von selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI)/Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern (SNRI), Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder P2Y12-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel) mit Vorsicht eingesetzt werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Thrombozytenaggregationsinhibitoren (wie GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Dextran, oder Sulfinpyrazon) oder Thrombolytika vor. Da solche Arzneimittel das Blutungsrisiko erhöhen, wird die gleichzeitige Anwendung dieser Produkte mit ELIQUIS® nicht empfohlen.

Faktoren, die die ELIQUIS®-Exposition oder den ELIQUIS®-Plasmaspiegel erhöhen

Nierenfunktionsstörung

Siehe Empfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Abschnitt "Dosierung" für die jeweilige Indikation:

- Die Anwendung wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min oder für Patienten unter Dialyse.
- Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit NVAf

- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min) sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg ELIQUIS®, 2x täglich erhalten.
- Patienten mit mindestens zwei der folgenden Kriterien sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg ELIQUIS®, 2x täglich erhalten: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l)

Ältere Patienten

- Keine Dosisanpassung erforderlich

Patienten mit NVAf

- Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit mindestens einem weiteren Faktor (siehe Abschnitt Dosisanpassung NVAf).

Niedriges Körpergewicht ≤ 60 kg

- Keine Dosisanpassung erforderlich

Patienten mit NVAf

- Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit mindestens einem weiteren Faktor (siehe Abschnitt Dosisanpassung NVAf).

Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

Die Anwendung von ELIQUIS® wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit beispielsweise Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) erhalten.

Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp, die eine mäßige Hemmung aufweisen

Keine Dosisanpassung ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung z.B. mit Amiodaron, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen, Quinidin oder Verapamil.

Faktoren, die die ELIQUIS®-Exposition oder den ELIQUIS®-Plasmaspiegel erniedrigen

Gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Eine gleichzeitige Anwendung von ELIQUIS® mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der ELIQUIS® Exposition um ca. 50% führen. ELIQUIS® sollte nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

Behandlung von TVT und LE

ELIQUIS® sollte nicht eingesetzt werden.

Operationen und invasive Eingriffe^{1,2,3}

ELIQUIS® sollte vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen (ausgenommen Kardioversion oder Katheterablation) mit einem Risiko für Blutungen abgesetzt werden (*siehe Tabelle unten*). Wenn die Operation bzw. der invasive Eingriff nicht verschoben werden kann, sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abgewogen werden.

Wenn ein Patient, der mit ELIQUIS® behandelt wird, sich einem elektiven Eingriff wie einer Operation oder einem invasiven Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen muss, sollte ELIQUIS® frühzeitig genug abgesetzt werden, um das Risiko einer durch die Antikoagulation verursachten Blutung zu reduzieren. Die Halbwertszeit von ELIQUIS® ist etwa 12 Stunden. Da ELIQUIS® ein reversibler Faktor Xa Inhibitor ist, sollte die antikoagulatorische Wirkung von ELIQUIS® innerhalb von 24–48 Stunden nach der letzten Dosis abklingen.

Absetzen von ELIQUIS® vor geplanten Operationen/invasiven Eingriffen

Niedriges Blutungsrisiko

Eingriffe (inkludiert Interventionen), für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht durch mechanische Hämostase zu kontrollieren ist.

Mindestens **24 Stunden** vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen

Mittleres bis hohes Blutungsrisiko

Eingriffe (inkludiert Interventionen), für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist.

Mindestens **48 Stunden** vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen

Vorübergehende Unterbrechung der Therapie^{1,2}

Das Absetzen von Antikoagulanzen, einschließlich ELIQUIS®, wegen aktiver Blutungen, geplanter Operationen oder invasiver Eingriffe erhöht das Thrombose-Risiko der Patienten. Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Wenn die Therapie mit ELIQUIS® begründet unterbrochen werden muss, sollte sie unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

Spinal- /Epiduralanästhesie oder -punktion^{1,2}

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal- /Epiduralanästhesie) oder Spinal- /Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen **mindestens 5 Stunden** vor der ersten Dosis von ELIQUIS® entfernt werden.

Anleitung zur Anwendung von ELIQUIS® bei Patienten mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern

Es gibt keine klinische Erfahrung mit der Anwendung von ELIQUIS® mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern. Falls eine Notwendigkeit besteht, sollte basierend auf den pharmakokinetischen Daten von ELIQUIS®, zwischen der letzten Dosis ELIQUIS® und der Katheterentfernung ein Zeitraum von **20–30 Stunden** (d.h. 2x Halbwertszeit) liegen, und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von ELIQUIS® kann **frühestens 5 Stunden** nach der Entfernung des Katheters erfolgen. Wie bei allen Antikoagulanzen ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von ELIQUIS® bei einer neuraxialen Anästhesie geboten (Abb. 5).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine sofortige Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich.

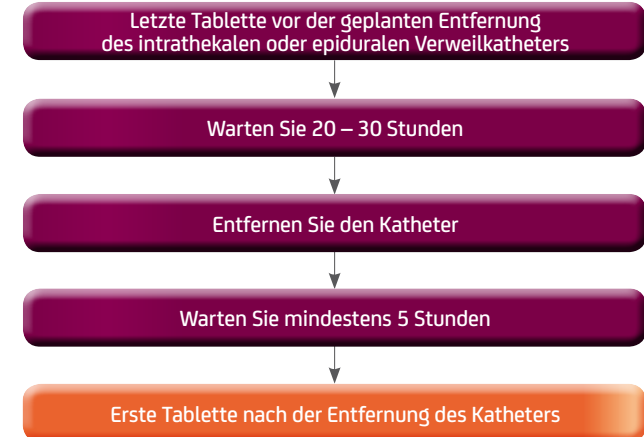


Abb. 5

Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen^{1,2}

Eine Überdosierung mit ELIQUIS® kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Im Falle von Blutungskomplikationen muss die Behandlung abgebrochen und die Ursache der Blutung bestimmt werden. Die Einleitung einer geeigneten Therapie, z.B. chirurgische Blutstillung, Transfusion von gefrorenem Frischplasma oder die Anwendung eines spezifischen Antidots für Faktor-Xa-Inhibitoren, ist in Erwägung zu ziehen.

In kontrollierten klinischen Studien hatte oral verabreichtes ELIQUIS® in Dosen bis zu 50 mg täglich über 3 bis 7 Tage (25 mg 2x täglich über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten unerwünschten Nebenwirkungen.

Bei gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg ELIQUIS® die mittlere AUC um 50% bzw. um 27% und hatte keinen Einfluss auf die C_{max} . Die mittlere Halbwertszeit wurde von 13,4 Stunden, wenn ELIQUIS® allein eingenommen wurde, auf 5,3 bzw. 4,9 Stunden reduziert, wenn Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach ELIQUIS® gegeben wurde. Daher könnte die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer ELIQUIS® Überdosierung oder versehentlichen Einnahme sinnvoll sein.

In Situationen, bei denen durch lebensbedrohliche oder unkontrollierbare Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot für Faktor Xa Inhibitoren zur Verfügung. Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinatem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von ELIQUIS®, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungs-Assay, war in gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit ELIQUIS® vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinatem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit ELIQUIS® vor. Eine erneute Gabe von rekombinatem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

Bei schweren Blutungen sollte, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden.

Hämodialyse verringerte die AUC um 14% bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg ELIQUIS®. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer ELIQUIS®-Überdosis ist.

Einsatz von Blutgerinnungstests^{1,2}

Auch wenn eine Behandlung mit ELIQUIS® keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der ELIQUIS®-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen.

Prothrombinzeit (PT), INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Unter den zu erwartenden therapeutischen Dosen sind die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Sie werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Auswirkungen von ELIQUIS® empfohlen. Im Thrombinbildungs-Assay reduzierte ELIQUIS® das endogene Thrombinpotential, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma.

Anti-Faktor-Xa-Test

Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität durch ELIQUIS® ist anhand einer verminderten Faktor-Xa-Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-Faktor-Xa-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Daten aus klinischen Studien liegen nur für den chromogenen Rotachrom®-Heparin-Test vor. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität steht in enger direkter linearer Beziehung zur Plasmakonzentration von ELIQUIS® und erreicht zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentrationen von ELIQUIS® maximale Werte. Die Beziehung zwischen der ELIQUIS®-Plasmakonzentration und der Anti-Faktor-Xa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear.

Die erwarteten ELIQUIS®-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivitäten im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen in Tabelle 1 dargestellt.

Bei Patienten, die ELIQUIS® zur VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,6-fache. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die ELIQUIS® zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-fache. Bei Patienten, die ELIQUIS® zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-fache.

Tabelle 1

Erwartete ELIQUIS®-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State				
	ELIQUIS® C_{max} (ng/ml)	ELIQUIS® C_{min} (ng/ml)	ELIQUIS® maximale Anti-Faktor Xa-Aktivität (IE/ml)	ELIQUIS® minimale Anti-Faktor Xa-Aktivität (IE/ml)
Median [5/95 Perzentile]				
VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen				
2,5 mg 2x täglich	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien: NVAf				
2,5 mg 2x täglich*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2x täglich	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET)				
2,5 mg 2x täglich	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2x täglich	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2x täglich	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Bei Patienten mit mindestens zwei der folgenden Kriterien:
Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l)

Weitere Information erhalten Sie unter:
01-60143-220 oder www.eliquis.at

1. ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung
2. ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung
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*