

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Apixaban verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen zur Vorbeugung des Risikos für Blutungen kennen und berücksichtigen.



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Eliquis[®] (Apixaban)

5 mg und 2,5 mg, 2 x täglich

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Eliquis[®]

Eine Onlineversion dieses Leitfadens ist auf der folgenden Webseite verfügbar:

www.kohlpharma.com

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 und Art der Anwendung	4
Dosisanpassung	5
Vergessene Einnahme	6
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	6
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	6
Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen	6
Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen	7
Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	
Dosierung und Art der Anwendung	8
Vergessene Einnahme	9
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	10
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	10
Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolysse oder pulmonale Embolektomie benötigen	10
Patienten mit aktiver Krebserkrankung	10
Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	
Dosierung und Art der Anwendung	11
Vergessene Einnahme	11
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	12
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	12
<u>Hinweise für alle Indikationsgebiete</u>	
Umstellung auf und von Eliquis®	13
Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko	14
Operationen und invasive Eingriffe	16
Vorübergehende Unterbrechung der Therapie	17
Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion	17
Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen	18
Einsatz von Blutgerinnungstests	19
Referenzen	20

Patientenausweis

Jeder Patient, dem Eliquis® 2,5 mg oder 5 mg verschrieben wird, muss einen Patientenausweis erhalten. Klären Sie den Patienten über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulanzen auf. Der Patientenausweis befindet sich zusammen mit der Packungsbeilage in jeder Packung von Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten und Eliquis® 5 mg Filmtabletten.

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, Angehörige von Gesundheitsberufen über die Therapie des Patienten mit Antikoagulanzen zu informieren, und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall.

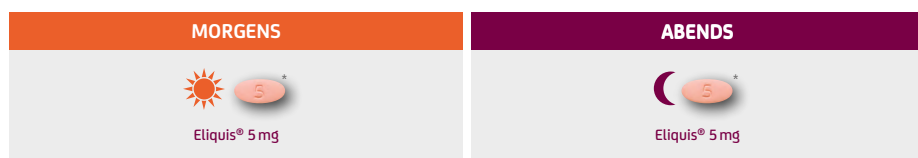
Der Patient muss angewiesen werden, den Patientenausweis ständig bei sich zu tragen und jedem Angehörigen eines Gesundheitsberufes zu zeigen. Der Patient sollte auch daran erinnert werden, seinen behandelnden Arzt über die Einnahme von Eliquis® zu informieren, wenn eine Operation oder ein invasiver Eingriff 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 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis® ist 5 mg, 2 x täglich. Eliquis® sollte **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen. Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.



* Tablette nicht in Originalgröße dargestellt

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis® Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Eliquis® Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Eliquis® Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

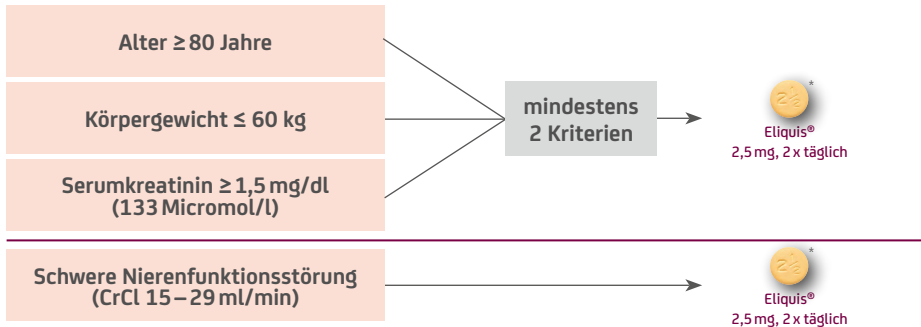
Dosisanpassung

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.

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

Bewertungsmerkmale für Eliquis® 2,5 mg, 2 x täglich Dosierung



* 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 (Kreatinin-Clearance < 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 mindestens 2 der Kriterien für eine Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich (Alter, Körpergewicht und/oder Serumkreatinin) erfüllen (siehe Abschnitt <i>Dosisanpassung</i>)

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 x ULN oder mit Gesamtbilirubinwerten $\geq 1,5$ x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Eliquis® bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen

Bei Patienten, die sich einer Katheter-Ablation wegen Vorhofflimmerns unterziehen, kann die Behandlung mit Eliquis® fortgeführt werden.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Apixaban kann bei NVAF-Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, 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 Leitlinien. Wenn bei einem Patienten ein vorbestehender intrakardialer Thrombus festgestellt wurde, sollte vor der Kardioversion entsprechend bestehender medizinischer Leitlinien vorgegangen werden.

Status des Patienten	Kommt für den Patienten eine Dosisreduktion in Frage?	Dosierungsschema
Beginn der Behandlung mit Eliquis®	Nein	5 mg 2 x täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion
	Ja	2,5 mg 2 x täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion
Notwendigkeit einer Kardioversion, bevor 5 Dosen Apixaban verabreicht werden können	Nein	10 mg Aufsättigungsdosis mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion, gefolgt von 5 mg 2 x täglich
	Ja	5 mg Aufsättigungsdosis mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion, gefolgt von 2,5 mg 2 x täglich

Bei allen Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, sollte vor der Kardioversion eine Bestätigung verlangt werden, dass der Patient Apixaban wie verschrieben eingenommen hat. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sind die Empfehlungen entsprechender Leitlinien 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 und Art der Anwendung

Die empfohlene orale 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. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen.

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

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis® zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2 x täglich 2,5 mg. 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 Antikoagulanzen) begonnen werden.

Dosierungsschema	Morgens ☀	Abends ☾	Tagesdosis
Behandlung einer TVT oder LE (mindestens 3 Monate)			
Tag 1–7 10 mg, 2 x täglich →	 Eliquis® 5 mg Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg Eliquis® 5 mg	20 mg
Ab Tag 8 5 mg, 2 x 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.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis® Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Eliquis® Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Eliquis® Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

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 (Kreatinin-Clearance < 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) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5$ x ULN wurden 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 sowohl für venöse Thromboembolien als auch für 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 Kniegelenkserersatzoperationen^{1,2}

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene orale Dosis Eliquis® ist 2,5 mg, 2 x täglich eingenommen. Eliquis® sollte **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen. 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 **Hüftgelenkserersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **32 bis 38 Tage**. Bei Patienten mit einer **Kniegelenkserersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **10 bis 14 Tage**.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis® Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Eliquis® Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Eliquis® Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

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 (Kreatinin-Clearance < 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) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5$ x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Eliquis® bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hinweise für alle Indikationsgebiete

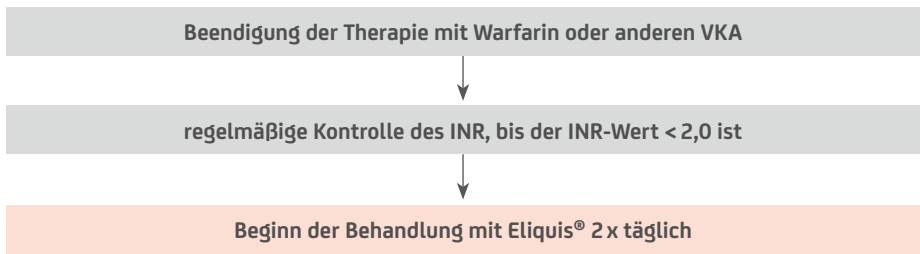
Umstellung auf und von Eliquis®^{1,2}

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.



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.

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

Dies umfasst

- 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 in diesen Fällen **kontraindiziert**.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Antikoagulanzen

- unfraktioniertes Heparin (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 in speziellen Situationen einer 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 der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird.

Thrombozytenaggregationshemmer, SSRIs/SNRIs, NSARs und Thrombolytika

Die gleichzeitige Einnahme von Eliquis® und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko.

Eliquis® sollte bei gleichzeitiger Gabe von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder P2Y₁₂-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern (wie GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Dextran oder Sulfinpyrazon) oder Thrombolytika vor. Da solche Mittel das Blutungsrisiko erhöhen, wird die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Eliquis® nicht empfohlen.

Faktoren, die die Eliquis®-Exposition oder Eliquis®-Plasmaspiegel erhöhen können

<p>Eingeschränkte Nierenfunktion</p>	<p><i>siehe Empfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Abschnitt "Dosierung" für die jeweilige Indikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Patienten mit NVAf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Eliquis®, 2 x täglich erhalten. • Patienten mit Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l) und gleichzeitig Alter ≥ 80 Jahre oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Eliquis®, 2 x täglich erhalten.
<p>Ältere Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisanpassung erforderlich <p>Patienten mit NVAf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit anderen Faktoren
<p>Niedriges Körpergewicht ≤ 60 kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisanpassung erforderlich <p>Patienten mit NVAf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit anderen Faktoren
<p>Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung von Eliquis® wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung u. a. mit Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten.
<p>Gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisanpassung von Eliquis® ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von z. B. Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen und Verapamil.

Faktoren, die die Eliquis®-Exposition oder Eliquis®-Plasmaspiegel erniedrigen können

Gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp

- Die 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 gleichzeitig eingesetzt werden.

Behandlung von TVT oder LE

- Eliquis® wird **nicht** empfohlen.

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

Eliquis® sollte vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit Blutungsrisiko (mit Ausnahme von Kardioversion oder Katheter-Ablation) 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 Apixaban innerhalb von 24–48 Stunden nach der letzten Dosis abklingen.

Absetzen von Eliquis® vor geplanten Operationen / invasiven Eingriffen

niedriges Blutungsrisiko

(schließt Eingriffe ein, 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 einer geplanten Operation oder einem invasiven Eingriff

mittleres bis hohes Blutungsrisiko

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

mindestens **48 Stunden** vor einer geplanten Operation oder einem invasiven Eingriff

Vorübergehende Unterbrechung der Therapie^{1,2}

Das Absetzen von Antikoagulanzen, einschließlich Eliquis®, wegen aktiver Blutungen, geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen 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.

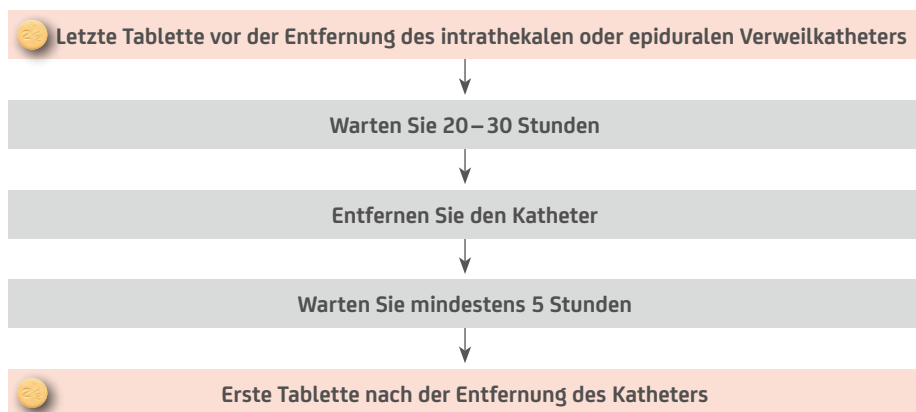
Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion¹

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 postoperative 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® bei intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern. Falls eine Notwendigkeit besteht, sollte basierend auf den pharmakokinetischen Daten von Apixaban zwischen der letzten Dosis Apixaban und der Katheterentfernung ein Zeitraum von **20–30 Stunden** (d. h. 2 x Halbwertszeit) liegen und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von Apixaban 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.

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, sind eine sofortige Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich.



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 Verabreichung eines Arzneimittels zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern, 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 2 x täglich über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen.

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.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern zur Verfügung. Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem 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 rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem 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 Apixaban. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Apixaban-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 Apixaban das endogene Thrombinpotential, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma.

Anti-FXa-Tests

Die Anti-FXa-Aktivität durch Eliquis® ist anhand einer verminderten Faktor Xa-Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-FXa-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-FXa-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-FXa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear.

Die erwarteten Eliquis®-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen in der Tabelle unten dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban 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 Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache.

Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State

	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban maximale Anti-Faktor Xa- Aktivität (IE/ml)	Apixaban minimale Anti-Faktor Xa- Aktivität (IE/ml)
	Median [5/95 Perzentile]			
VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen				
2,5 mg 2 x 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 2 x täglich*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 x 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 2 x täglich	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 x täglich	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 x täglich	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Patientenpopulation, für die 2 von 3 Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt waren (siehe Seite 5)

Weitere Information erhalten Sie unter: **kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, Telefon: 06867 / 920-0, E-Mail: info@kohlpharma.com**

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, anzuzeigen.

Referenzen

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



<http://www.bfarm.de/schulungsmaterial>

Version 09
April 2021