

Eliquis®

(Apixaban)

Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte

**Dieser Leitfaden ist kein Ersatz für die Fachinformation von Eliquis®.
Die vollständige Information finden Sie in der Fachinformation.
(www.swissmedinfo.ch)**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Medizinisches Fachpersonal ist aufgefordert, alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an Swissmedic (siehe www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung.html) zu melden.

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten auch an Bristol-Myers Squibb gemeldet werden: Bristol-Myers Squibb SA, Medical Information, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen.
Tel: 041 767 72 55. E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte das Medical Information Department von Bristol-Myers Squibb (medinfo.switzerland@bms.com oder 041 767 72 55).

Dieser Leitfaden dient dazu, das mit der Anwendung von Eliquis® verbundene Blutungsrisiko zu vermindern und medizinischem Fachpersonal eine Hilfestellung zu geben, um mit diesem Risiko besser umzugehen.

Inhaltsverzeichnis

Patientenkarte	Seite 3
Anwendungsgebiet: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF)	
Dosierung und Art der Anwendung	Seite 4
Dosisanpassung bei nvVHF	Seite 4
Vergessene Einnahme	Seite 5
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Seite 5
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Seite 5
Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen	Seite 6
Patienten mit künstlichen Herzklappen	Seite 6
Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) und Prävention einer rezidivierenden TVT und LE bei erwachsenen Patienten	
Dosierung und Art der Anwendung	Seite 7
Vergessene Einnahme	Seite 8
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Seite 8
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Seite 8
Akute LE bei hämodynamisch instabilen Patienten oder bei Patienten, die eine Thrombolysie oder pulmonale Embolektomie benötigen	Seite 8
Anwendungsgebiet: Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation	
Dosierung und Art der Anwendung	Seite 9
Vergessene Einnahme	Seite 9
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Seite 9
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Seite 10
<u>Hinweise für alle Indikationsgebiete</u>	
Umstellung auf und von Eliquis®	Seite 10
Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko / Interaktionen	Seite 11
Operationen und invasive Eingriffe	Seite 13
Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion	Seite 14
Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen	Seite 14
Einsatz von Blutgerinnungstests	Seite 15

Patientenkarte

Jeder Patient, dem Eliquis® 2,5 mg oder 5 mg Filmtabletten verschrieben werden, muss eine Patientenkarte erhalten. Klären Sie bitte den Patienten über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulantien auf. Ein Exemplar der Patientenkarte liegt diesem Leitfaden bei, weitere Exemplare können Sie bei Bristol-Myers Squibb unter Safety_Switzerland@bms.com bestellen.

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

Die Patientenkarte dient dazu, medizinisches Fachpersonal über die Therapie des Patienten mit Antikoagulantien zu informieren, und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall.

Der Patient sollte angewiesen werden, die Patientenkarte ständig bei sich zu tragen und jeder medizinischen Fachperson zu zeigen. Der Patient sollte auch daran erinnert werden, medizinisches Fachpersonal über die Einnahme von Eliquis® zu informieren, wenn eine Operation oder ein invasiver Eingriff durchgeführt werden muss.

Anwendungsgebiet: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF)

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis® ist 5 mg zweimal täglich. Eliquis® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. (Abbildung 1)



Abbildung 1

*Tabletten nicht in Originalgrösse dargestellt

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können diese zur sofortigen oralen Einnahme zerkleinert und aufgeschlämmt werden. Dazu eignen sich Wasser oder eine 5%ige Dextrose-Wasser-Lösung (D5W). Alternativ können zerkleinerte und in 60 ml Wasser oder 60 ml D5W aufgeschlammte Tabletten über Magensonden verabreicht werden. Zerkleinerte, in Wasser oder D5W aufgeschlammte Tabletten sind bis zu 4 Stunden stabil.

DOSISANPASSUNG BEI nvVHF

Die empfohlene Dosis von Eliquis® beträgt 2,5 mg zweimal täglich bei nvVHF-Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter \geq 80 Jahre, Körpergewicht \leq 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l). (Abbildung 2)

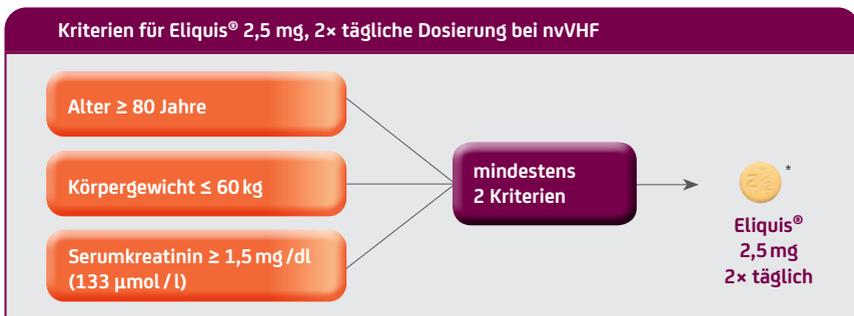


Abbildung 2

*Tabletten nicht in Originalgrösse dargestellt

VERGESSENE EINNAHME

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte der Patient Eliquis® unverzüglich einnehmen und danach die zweimal tägliche Einnahme wie bisher fortsetzen.

PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance bzw. CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min), mässige (CrCl 30 – 50 ml/min) oder schwere (CrCl 15 – 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung	5 mg zweimal täglich. Keine Dosisanpassung erforderlich, ausser bei nvVHF-Patienten, die mindestens 2 der Kriterien für eine Dosisanpassung auf 2,5 mg zweimal täglich erfüllen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l); (siehe Abbildung 2).

PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER LEBERFUNKTION

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen	Kontraindiziert
Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C)	Kontraindiziert
Leichte oder mässige Leberinsuffizienz (Child Pugh A oder B)	Anwendung mit Vorsicht. Keine Dosisanpassung erforderlich.

PATIENTEN, DIE SICH EINER KARDIOVERSION UNTERZIEHEN

Eine Behandlung mit Eliquis® kann bei nvVHF-Patienten, die eine Kardioversion benötigen, initiiert oder fortgesetzt werden.

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

Vor der Kardioversion sollte eine Bestätigung eingeholt werden, dass der Patient Eliquis® wie vorgeschrieben eingenommen hat. Die Durchführung bildgebender Verfahren (wie z. B. transösophageale Echokardiographie [TEE] oder Computertomographie [CT]) zum Ausschluss eines linksatrialen Thrombus vor der Kardioversion sollte gemäss gängigen Leitlinien in Erwägung gezogen werden.

Bei der Entscheidung über die Einleitung und die Dauer der Behandlung sollten die gängigen Leitlinienempfehlungen für die Antikoagulantientherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, berücksichtigt werden.

PATIENTEN MIT KÜNSTLICHEN HERZKLAPPEN

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis® wurde nicht bei Patienten mit künstlichen Herzklappen untersucht, weder mit noch ohne Vorhofflimmern. Daher wird die Behandlung mit Eliquis® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) und Prävention einer rezidivierenden TVT und LE bei erwachsenen Patienten

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Zur Behandlung von akuter TVT und Behandlung von LE beträgt die empfohlene Dosis von Eliquis® 10 mg zweimal täglich während den ersten 7 Tagen, danach 5 mg zweimal täglich. Eliquis® kann **mit oder ohne Nahrung** eingenommen werden.

Nach den vorliegenden medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) auf wichtigen transienten/reversiblen Risikofaktoren beruhen (z. B. kürzlich erfolgter chirurgischer Eingriff, Trauma, Immobilisierung).

Zur Prävention einer rezidivierenden TVT und LE beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg zweimal täglich. Eliquis® kann **mit oder ohne Nahrung** eingenommen werden.

Wenn eine Prävention einer rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit der zweimal täglichen Einnahme der Dosis von 2,5 mg Eliquis® nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie mit 5 mg Eliquis® zweimal täglich oder mit einem anderen Antikoagulans, wie in nachstehender Abbildung 3 angegeben, begonnen werden.

DOSIS	MORGENS 	ABENDS 	MAXIMALE TAGESDOSIS
Behandlung einer TVT oder LE (mindestens 3 Monate)			
Tag 1–7: 10 mg, zweimal täglich	 Eliquis® 5 mg Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg Eliquis® 5 mg	20 mg
Anschließend: 5 mg, zweimal täglich	 Eliquis® 5 mg	 Eliquis® 5 mg	10 mg
Prävention einer rezidivierenden TVT und/oder LE nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Behandlung einer TVT oder LE			
2,5 mg, zweimal täglich	 Eliquis® 2,5 mg	 Eliquis® 2,5 mg	5 mg

Abbildung 3

* Tabletten nicht in Originalgrösse dargestellt

Die Gesamtdauer der Therapie ist nach sorgfältiger Beurteilung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festzulegen.

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können diese zur sofortigen oralen Einnahme zerkleinert und aufgeschlämmt werden. Dazu eignen sich Wasser oder eine 5%ige Dextrose-Wasser-Lösung (D5W). Alternativ können zerkleinerte und in 60 ml Wasser oder 60 ml D5W aufgeschlämzte Tabletten über Magensonden verabreicht werden. Zerkleinerte, in Wasser oder D5W aufgeschlämzte Tabletten sind bis zu 4 Stunden stabil.

VERGESSENE EINNAHME

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte der Patient Eliquis® unverzüglich einnehmen und danach die zweimal tägliche Einnahme wie bisher fortsetzen.

PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance bzw. CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Anwendung mit Vorsicht. Keine Dosisanpassung erforderlich.
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 Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen	Kontraindiziert
Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C)	Kontraindiziert
Leichte oder mässige Leberinsuffizienz (Child Pugh A oder B)	Anwendung mit Vorsicht. Keine Dosisanpassung erforderlich.

AKUTE LE BEI HÄMODYNAMISCH INSTABILEN PATIENTEN ODER BEI PATIENTEN, DIE EINE THROMBOLYSE ODER PULMONALE EMBOLEKTOMIE BENÖTIGEN

Eine Behandlung mit Eliquis® als Alternative zu unfraktioniertem Heparin wird nicht als Initialtherapie empfohlen für Patienten mit Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder gegebenenfalls eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen.

Anwendungsgebiet: Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Zur Prävention von VTE nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation beträgt die empfohlene Dosis von Eliquis® 2,5 mg zweimal täglich. Die initiale Dosis soll 12 bis 24 Stunden nach der Operation eingenommen werden. Eliquis® kann **mit oder ohne Nahrung** eingenommen werden.

Bei Patienten nach **Hüftgelenkersatz** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **32 bis 38 Tage**.

Bei Patienten nach **Kniegelenkersatz** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **10 bis 14 Tage**.

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können diese zur sofortigen oralen Einnahme zerkleinert und aufgeschlämmt werden. Dazu eignen sich Wasser oder eine 5%ige Dextrose-Wasser-Lösung (D5W). Alternativ können zerkleinerte und in 60 ml Wasser oder 60 ml D5W aufgeschlammte Tabletten über Magensonden verabreicht werden. Zerkleinerte, in Wasser oder D5W aufgeschlammte Tabletten sind bis zu 4 Stunden stabil.

VERGESSENE EINNAHME

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte der Patient Eliquis® unverzüglich einnehmen und danach die zweimal tägliche Einnahme wie bisher fortsetzen.

PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance bzw. CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Anwendung mit Vorsicht. Keine Dosisanpassung erforderlich.
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 Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen	Kontraindiziert
Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C)	Kontraindiziert
Leichte oder mässige Leberinsuffizienz (Child Pugh A oder B)	Anwendung mit Vorsicht. Keine Dosisanpassung erforderlich.

Hinweise für alle Indikationsgebiete

Umstellung auf und von Eliquis®

UMSTELLUNG VON PARENTERALEN ANTIKOAGULANTIEN AUF ELIQUIS® UND UMGEKEHRT

Ein Wechsel von parenteraler gerinnungshemmender Behandlung zu Eliquis® (und umgekehrt) kann im Allgemeinen auf die nächste Dosisgabe hin erfolgen.

UMSTELLUNG VON THERAPIE MIT VITAMIN-K-ANTAGONISTEN (VKA) AUF ELIQUIS®

Bei Therapiewechsel von VKA auf Eliquis® soll die Behandlung mit Eliquis® erst nach Absetzen des VKA sowie Erreichen eines INR-Wertes (International Normalized Ratio) von $< 2,0$ erfolgen. (Abbildung 4)

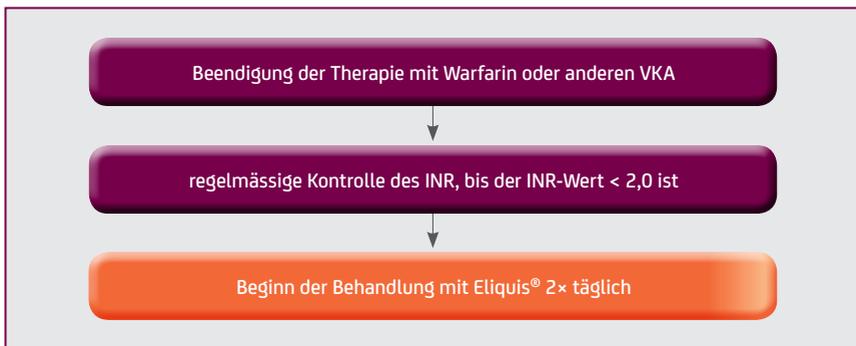


Abbildung 4

UMSTELLUNG VON ELIQUIS® AUF VKA-THERAPIE

Bei Therapiewechsel von Eliquis® auf VKA soll Eliquis® während 48 Stunden nach erster Dosisgabe des VKA weiterhin angewendet werden.

Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko/Interaktionen

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**.

Wie bei anderen Antikoagulantien müssen Patienten während der Behandlung mit Eliquis® sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden.

Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine klinisch relevante/schwere Blutung angesehen werden

Dies beinhaltet:

- Klinisch relevante aktive Blutung
- Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen
- Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C)

Die gleichzeitige Anwendung von Eliquis® ist **kontraindiziert**.

Bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie z. B.:

- Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung
- Aktive ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Bakterielle Endokarditis
- Thrombozytopenie
- Thrombozytopathie
- Hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese
- Schwere, nicht kontrollierte Hypertonie
- Kürzlich erfolgte Gehirn-, Rückenmark- oder Augen-Operation

Eliquis® mit Vorsicht anwenden. Bei Auftreten einer schweren Blutung sollte Eliquis® abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Antikoagulantien

- Unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (z. B. Enoxaparin, Dalteparin), Heparinderivate (z. B. Fondaparinux)
- Orale Antikoagulantien, z. B. VKA, Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht zur gleichzeitigen Behandlung mit Eliquis® empfohlen. Ein Wechsel von parenteraler gerinnungshemmender Behandlung zu Eliquis® (und umgekehrt) kann im Allgemeinen auf die nächste Dosisgabe hin erfolgen.

Thrombozytenaggregationshemmer, NSAIDs/P2Y12-Hemmer	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Eliquis® mit Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit NSAIDs (einschliesslich ASS) oder P2Y12-Hemmern behandelt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen. Es gibt nur limitierte Erfahrungen mit gleichzeitiger Anwendung mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern (GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Dextran, Sulfinpyrazon) oder Thrombolytika. Da diese Wirkstoffe das Blutungsrisiko erhöhen, werden diese nicht zur gleichzeitigen Behandlung mit Eliquis® empfohlen.</p>
--	---

Faktoren, die die Eliquis®-Exposition oder Eliquis®-Plasmaspiegel ERHÖHEN können	
Eingeschränkte Nierenfunktion	<p>Siehe Empfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Abschnitt «Dosierung» für die jeweilige Indikation:</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. <p>Patienten mit nvVHF</p> <ul style="list-style-type: none"> Aufgrund der Kreatinin-Clearance alleine ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) in Verbindung mit Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Eliquis®, zweimal täglich erhalten (siehe Abbildung 2).
Ältere Patienten ≥ 80 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Keine Dosisanpassung erforderlich. <p>Patienten mit nvVHF</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Dosisanpassung erforderlich, ausser in Kombination mit mindestens einem anderen Faktor: Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) oder Körpergewicht ≤ 60 kg; (siehe Abbildung 2).
Niedriges Körpergewicht ≤ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> Keine Dosisanpassung erforderlich. <p>Patienten mit nvVHF</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Dosisanpassung erforderlich, ausser in Kombination mit mindestens einem anderen Faktor: Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) oder Alter ≥ 80 Jahre; (siehe Abbildung 2).
Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp	<p>Eliquis® sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger systemischer Behandlung mit Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder anderen starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp wie HIV Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir). Diese Substanzen können die Eliquis®-Exposition um das Zweifache erhöhen. Ist die gleichzeitige Behandlung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp erforderlich, wird eine klinische Überwachung empfohlen.</p>
Gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von gleichzeitig CYP3A4 und auch P-gp gelten	<p>Keine Dosisanpassung von Eliquis® erforderlich bei gleichzeitiger Behandlung mit z. B. Amiodaron, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen, Quinidin und Verapamil.</p>

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. Rifampin, 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. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Behandlung von TVT oder LE

Die gleichzeitige Anwendung von Eliquis® mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp zur Behandlung von TVT und LE wird **nicht empfohlen**.

Operationen und invasive Eingriffe

Eliquis® sollte vor elektiven oder invasiven Eingriffen (ausgenommen Kardioversion) mit Blutungsrisiko abgesetzt werden.

Eliquis® sollte mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Eliquis® sollte mindestens 24 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies gilt auch für Blutungen, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren sind (siehe Tabelle unten).

Falls derartige Eingriffe nicht verzögert werden können, muss mit entsprechender Vorsicht unter Berücksichtigung eines erhöhten Blutungsrisikos vorgegangen werden. Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abgewogen werden. Eine überbrückende Antikoagulation für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern während 24 bis 48 Stunden nach Absetzen von Eliquis® und vor einem Eingriff ist nicht generell erforderlich. Die Therapie mit Eliquis® sollte nach chirurgischen oder anderen Eingriffen wieder aufgenommen werden, sobald eine adäquate Hämostase erreicht wurde.

Absetzen von Eliquis® vor geplanten Operationen / invasiven Eingriffen

Niedriges Blutungsrisiko

(Dies gilt auch für Blutungen, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren sind)

Absetzen von Eliquis® mindestens 24 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen

Mittleres bis hohes Blutungsrisiko

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

Absetzen von Eliquis® mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Wenn eine neuroaxiale Anästhesie (spinale/epidurale Anästhesie) oder eine spinale/epidurale Punktion durchgeführt wird, besteht bei Patienten, die mit antithrombotischen Wirkstoffen zur Vorbeugung von thromboembolischen Komplikationen behandelt werden, ein Risiko für ein epidurales oder spinales Hämatom, welches zu einer lang anhaltenden oder bleibenden Lähmung führen kann.

Das Risiko für diese Ereignisse kann durch die postoperative Anwendung von epiduralen Verweilkathetern oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase verstärkt werden. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen **spätestens 5 Stunden** vor der ersten Dosis Eliquis® entfernt werden. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte epidurale oder spinale Punktion verstärkt werden.

Die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen einer neurologischen Schädigung (z. B. Taubheitsgefühl oder Schwäche der Beine, Funktionsstörung des Darms oder der Harnblase) überwacht werden. Wenn eine neurologische Beeinträchtigung bemerkt wird, ist eine sofortige Diagnose und Behandlung erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei antikoagulierten Patienten oder solchen, die zur Thromboseprophylaxe antikoaguliert werden sollen, den möglichen Nutzen des Eingriffes gegen das Risiko abwägen.

Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen

Eine Überdosierung mit Eliquis® kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bewirken. Im Fall von Blutungskomplikationen muss die Behandlung abgebrochen und die Blutungsquelle untersucht werden. Die Einleitung einer geeigneten Behandlung, z. B. chirurgische Blutstillung oder Transfusion von gefrorenem Frischplasma (FFP = fresh frozen plasma), 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 zweimal täglich über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen. In einer Studie mit 18 gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle mit Sorbitol 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg Eliquis® die mittlere Eliquis®-AUC um 50 % bzw. um 27 %. Es wurde kein Einfluss auf die Eliquis®-C_{max} festgestellt. Die mittlere Halbwertszeit wurde von 13,4 Stunden (bei alleiniger Eliquis®-Einnahme) auf 5,3 bzw. 4,9 Stunden reduziert, wenn Aktivkohle mit Sorbitol 2 bzw. 6 Stunden nach Eliquis® gegeben wurde. Daher könnte die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Überdosierung oder versehentlichen Einnahme sinnvoll sein.

Wenn eine lebensbedrohliche Blutung mit den oben genannten Massnahmen nicht kontrollierbar ist, kann die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentraten (PCCs) oder rekombinantem Faktor VIIa in Betracht gezogen werden. Eine Aufhebung des pharmakodynamischen Effektes von Eliquis® wurde nach Verabreichung von 4-Faktoren-PCCs an gesunden Probanden im Thrombingenerationstest gezeigt. Zurzeit liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktoren-PCCs oder rekombinantem Faktor VIIa zur Blutungskontrolle in Patienten unter Eliquis® vor.

Bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD) war die Eliquis®-AUC um 36 % erhöht, wenn eine Einzeldosis von 5 mg Eliquis® direkt im Anschluss an eine Hämodialyse verabreicht wurde, verglichen mit der AUC bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Eine Hämodialyse, die zwei Stunden nach der Gabe einer Einzeldosis von 5 mg Eliquis® begonnen wurde, verringerte die AUC in diesen ESRD-Probanden um 14 %, was einer Eliquis®-Dialyse-Clearance von 18 ml/min entspricht. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Eliquis®-Überdosis ist.

Einsatz von Blutgerinnungstests

Wenn auch die Behandlung mit Eliquis® keine routinemässige Überwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor Xa-Test eingesetzt werden, um klinische Entscheide zu unterstützen (z. B. Überdosierung, Notfallchirurgie).

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 Thrombingenerationstest reduzierte Eliquis® das endogene Thrombinpotenzial (Messgrösse der Thrombinbildung in menschlichem Plasma).

ANTI-FXa-TESTS

Die Anti-FXa-Aktivität ist im chromogenen Rotachrom®-Heparin-Test nachweisbar (Daten aus klinischen Studien). Die Beziehung zwischen Eliquis®-Plasmakonzentration und Anti-FXa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich von Eliquis® linear.

Die erwartete höchste bzw. tiefste Anti-FXa-Aktivität im Fließgleichgewicht unter 2,5 mg Eliquis® zweimal täglich, nach elektiver Knie- oder Hüftersatzoperation, beträgt 1,3 IE/ml (5./95. Perzentile 0,67–2,4 IE/ml) bzw. 0,84 IE/ml (5./95. Perzentile 0,37–1,8 IE/ml).



Weiterführende Literatur:
Eliquis®-Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch

Bristol-Myers Squibb, 05/2020, Eliquis® (Apixaban), Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte.
PromoMats approval number: 432-CH-2100011. Local market approval date: 15-Mar-2021.