

Eliquis[®] (apixaban)

VEILEDER FOR FORSKRIVER, VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

Vurdert av Legemiddelverket: August 2020

Denne veileder for forskriver er ikke en erstatning for ELIQUIS[®] Preparatomtale (SPC).

Oppdatert Preparatomtale (SPC) er tilgjengelig på:
www.felleskatalogen.no

En elektronisk versjon av forskriverveilederen er også tilgjengelig på:
www.felleskatalogen og www.Eliquis-HCP-veiledning.no

Dette informasjonsmateriellet er laget for ytterligere å minske risikoen for blødning ved behandling med Eliquis[®], og å gi veiledning til hvordan helsepersonell kan håndtere risikoen.

Eliquis[®]
apixaban

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde mistenkte bivirkninger. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Innholdsfortegnelse

Pasientkort.....	3
Indikasjon: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvular atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer	
Doseringsanbefalinger.....	4
Dosereduksjon.....	4
Glemt dose	5
Pasienter med nedsatt nyrefunksjon.....	5
Pasienter med nedsatt leverfunksjon.....	5
Pasienter som gjennomgår kateterablasjon.....	6
Pasienter som gjennomgår konvertering.....	6
Indikasjon: Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne	
Doseringsanbefalinger	7
Glemt dose	8
Pasienter med nedsatt nyrefunksjon	8
Pasienter med nedsatt leverfunksjon	9
Hemodynamisk ustabile LE pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi	8
Pasienter med aktiv kreft	8
Indikasjon: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hoft eller kneprotesekirurgi	
Doseringsanbefalinger	9
Glemt dose	9
Pasienter med nedsatt nyrefunksjon	9
Pasienter med nedsatt leverfunksjon	9
Bytte til og fra ELIQUIS®	10
Populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko.....	11
Kirurgi og invasive prosedyrer.....	13
Midlertidig seponering.....	13
Spinal/epidural anestesi eller punksjon.....	14
Håndtering av overdose og blødning.....	15
Bruk av koagulasjonstester	15
Referanser.....	20

Pasientkort

Et pasientkort må gis til hver pasient som har fått foreskrevet ELIQUIS® 2,5 mg eller 5 mg, og viktigheten og konsekvensene av antikoagulasjonsbehandlingen må forklares. Et pasientkort ligger sammen med pakningsvedlegget i hver legemiddelpakning.

Spesielt må forskriveren snakke med pasienter om viktigheten av riktig bruk, symptomer på blødning og når helsepersonell må oppsøkes.

Pasientkortet gir informasjon til helsepersonell om antikoagulasjonsbehandlingen og inneholder viktig kontaktinformasjon dersom det skulle oppstå en nødsituasjon.

Pasienter skal rådes til å ha dette pasientkortet med seg til enhver tid, og til å fremvise det til alt helsepersonell. De skal også påminnes om nødvendigheten av å informere helsepersonell om at de bruker ELIQUIS® dersom de har behov for kirurgi eller invasive prosedyrer.

Indikasjon:



Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimner (NVAF) med én eller flere risikofaktorer^{1,2}

Risikofaktorer for slag ved NVAF inkluderer tidligere slag eller TIA, alder ≥ 75 år, høyt blodtrykk, diabetes mellitus og symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II).

Doseringsanbefalinger

Anbefalt dose ELIQUIS[®] er 5 mg oralt to ganger daglig. Tas med vann, med eller uten mat. Behandlingen bør være langvarig (Figur 1).

Figur 1

MORGEN	KVELD
ELIQUIS [®] 5 mg 	ELIQUIS [®] 5 mg 

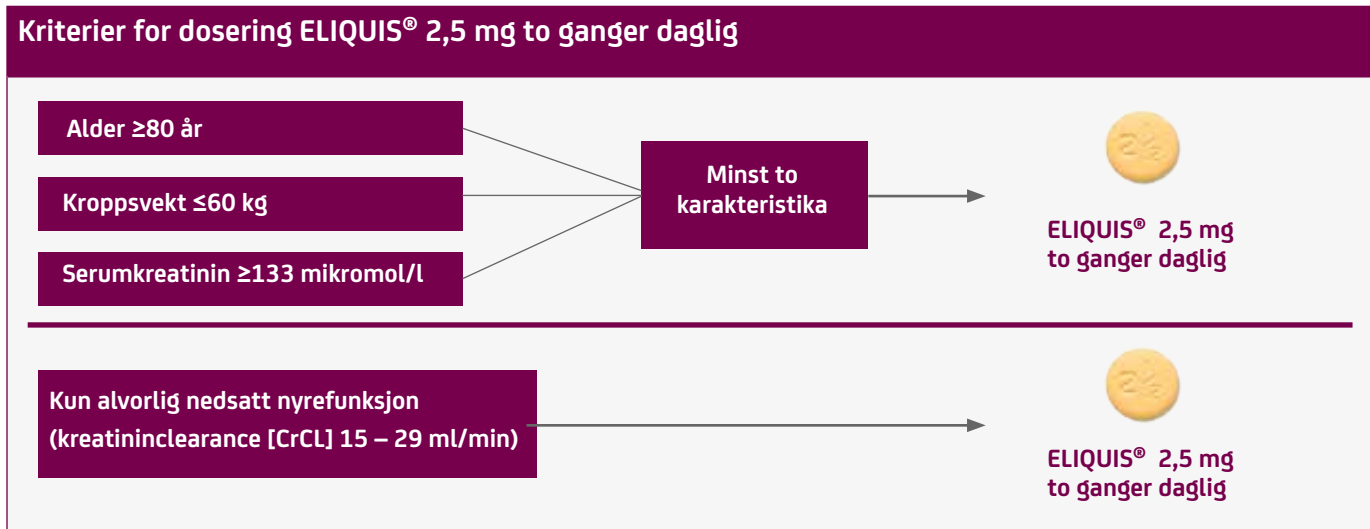
For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan ELIQUIS[®]-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt. ELIQUIS[®]-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde. Knuste ELIQUIS[®]-tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

Dosereduksjon

Hos pasienter med minst to av følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg eller serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l er anbefalt dose ELIQUIS[®] 2,5 mg oralt to ganger daglig (Figur 2).

Pasienter som kun har kriteriet alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCL] 15-29 ml/min) bør også få ELIQUIS[®] 2,5 mg to ganger daglig (Figur 2).

Figur 2



Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør pasienten ta ELIQUIS® umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon	
Dialyse	Ikke anbefalt
Nyresvikt (CrCl <15 ml/min)	Ikke anbefalt
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15 – 29 ml/min)	Dosereduksjon til 2,5 mg to ganger daglig
Lett (CrCl 51 – 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 – 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon	5 mg to ganger daglig. Det kreves ingen dosejustering med mindre pasienten oppfyller kriterier for dosereduksjon til 2,5 mg to ganger daglig basert på alder, kroppsvekt og/eller serumkreatinin (se <i>Doseringsanbefalinger</i>)

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon	
Lever sykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindisert
Alvorlig nedsatt leverfunksjon	Ikke anbefalt
Lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B)	Brukes med forsiktighet Ingen dosejustering er nødvendig

Før oppstart av behandling med ELIQUIS® bør det utføres en leverfunksjonstest. Pasienter med forhøyede leverenzymverdier, alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) >2 x ULN eller total bilirubin ≥1,5 x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal ELIQUIS® brukes med forsiktighet i denne populasjonen.

Pasienter som gjennomgår kateterablasjon

Pasienter kan fortsette behandlingen med ELIQUIS® når de gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer.

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med ELIQUIS® kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia bør det vurderes å utelukke tromber i venstre atrium ved hjelp av bildediagnostikk (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller computertomografi (CT)) før konvertering, i henhold til etablerte medisinske retningslinjer. For pasienter med tidligere bekreftet intrakardial trombe, bør etablerte medisinske retningslinjer tas i betraktning før konvertering.

Pasientstatus	Oppfyller pasienten kriteriene for dosereduksjon?	Doseringsregime
Oppstart av behandling med Eliquis®	Nei	5 mg to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering
	Ja	2,5 mg to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering
Ikke tilstrekkelig tid for 5 doser ELIQUIS® før konvertering	Nei	Metningsdose på 10 mg minst 2 timer før konvertering, etterfulgt av 5 mg to ganger daglig
	Ja	Metningsdose på 5 mg minst 2 timer før konvertering, etterfulgt av 2,5 mg to ganger daglig

For alle pasienter som gjennomgår konvertering må det før konvertering sikres at pasienten har tatt ELIQUIS® som foreskrevet. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering.

Indikasjon:

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne^{1,2}

Doseringsanbefalinger




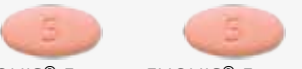



Anbefalt dose ELIQUIS® for behandling av akutt DVT og behandling av LE er 10 mg oralt to ganger daglig de første 7 dagene, deretter 5 mg oralt to ganger daglig. Tas med vann, med eller uten mat.

I følge medisinske retningslinjer bør kort varighet av behandling (minst 3 måneder) være basert på betydelige forbigående/reversible risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering).

Anbefalt dose ELIQUIS® for forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg oralt to ganger daglig. Tas med vann, med eller uten mat.

Når forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg to ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med ELIQUIS® 5 mg to ganger daglig eller med en annen antikoagulant, som angitt under i Figur 3.

Figur 3

DOSERINGSREGIME	 MORGEN	 KVELD	DØGNDOSE
Behandling av DVT eller LE (i minst 3 måneder)			
Dag 1-7: 10 mg to ganger daglig	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	20 mg
Dag 8 og videre: 5 mg to ganger daglig	 ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg	10 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter fullført 6 måneders antikoagulasjonsbehandling			
2,5 mg to ganger daglig	 ELIQUIS® 2,5 mg	 ELIQUIS® 2,5 mg	5 mg

Varigheten av den samlede behandling bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan ELIQUIS®-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt. ELIQUIS®-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde. Knuste ELIQUIS®-tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør pasienten ta ELIQUIS® umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon	
Dialyse	Ikke anbefalt
Nyresvikt (CrCl <15 ml/min)	Ikke anbefalt
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15 – 29 ml/min)	Brukes med forsiktighet
Lett (CrCl 51 – 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 – 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon	Ingen dosejustering er nødvendig

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon	
Lever sykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindisert
Alvorlig nedsatt leverfunksjon	Ikke anbefalt
Lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B)	Brukes med forsiktighet Ingen dosejustering er nødvendig

Før oppstart av behandling med ELIQUIS® bør det utføres en leverfunksjonstest. Pasienter med forhøyede leverenzymverdier, ALAT/ASAT >2 x ULN eller total bilirubin \geq 1,5 x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal ELIQUIS® brukes med forsiktighet i denne populasjonen.

Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi

ELIQUIS® er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med LE som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi.

Pasienter med aktiv kreft

Sikkerhet og effekt i behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos pasienter med aktiv kreft har ikke blitt fastslått.

Indikasjon:

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotese kirurgi¹

Doseringsanbefalinger

Anbefalt dose ELIQUIS[®] er 2,5 mg oralt to ganger daglig. Tas med vann, med eller uten mat. Den første dosen skal tas 12–24 timer etter kirurgi.

Legen må vurdere de potensielle fordelene av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse så vel som risikoen for post-kirurgisk blødning når man bestemmer tid for administrasjon innenfor dette tidsvinduet.

Hos pasienter som gjennomgår **hofteprotese kirurgi** er anbefalt behandlingsvarighet **32 til 38 dager**.

Hos pasienter som gjennomgår **kneprotese kirurgi** er anbefalt behandlingsvarighet **10 til 14 dager**.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan ELIQUIS[®]-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt. ELIQUIS[®]-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde. Knuste ELIQUIS[®]-tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør pasienten ta ELIQUIS[®] umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon	
Dialyse	Ikke anbefalt
Nyresvikt (CrCl <15 ml/min)	Ikke anbefalt
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15 – 29 ml/min)	Brukes med forsiktighet
Lett (CrCl 51 – 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 – 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon	Ingen dosejustering er nødvendig

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon	
Lever sykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindisert
Alvorlig nedsatt leverfunksjon	Ikke anbefalt
Lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B)	Brukes med forsiktighet Ingen dosejustering er nødvendig

Før oppstart av behandling med ELIQUIS[®] bør det utføres en leverfunksjonstest. Pasienter med forhøyede leverenzymverdier, ALAT/ASAT >2 x ULN eller total bilirubin \geq 1,5 x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal ELIQUIS[®] brukes med forsiktighet i denne populasjonen.

Bytte til og fra ELIQUIS® 1,2

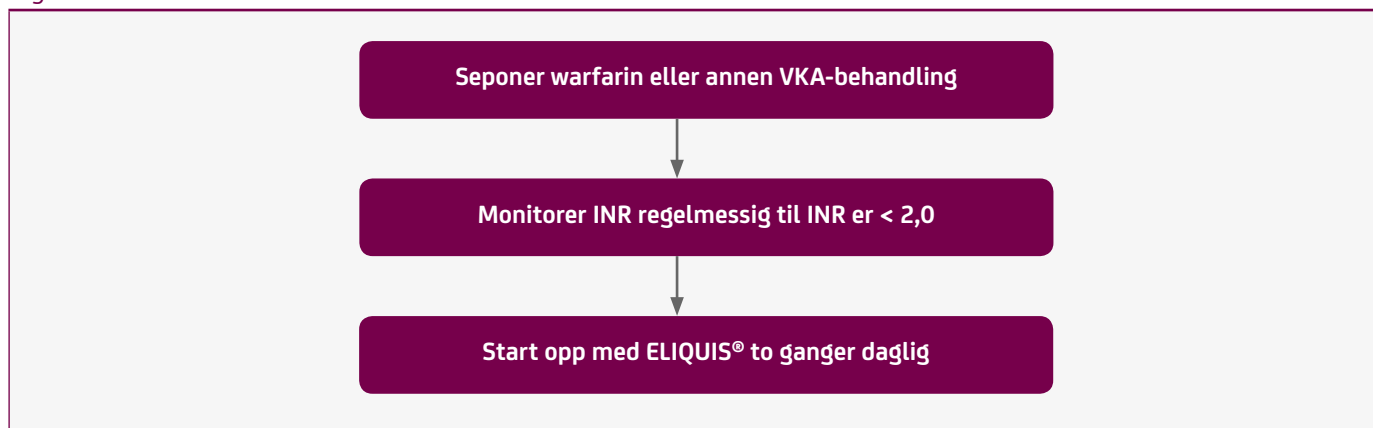
Bytte av behandling fra parenterale antikoagulantia til ELIQUIS® (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose.

Disse legemidlene bør ikke administreres samtidig.

Bytte fra vitamin K-antagonist (VKA) til ELIQUIS®

Når pasienter skal endre behandling fra VKA til ELIQUIS®, seponer warfarin eller annen VKA-behandling og start opp med ELIQUIS® når internasjonale normaliserte ratio (INR) er $< 2,0$ (Figur 4).

Figur 4



Bytte fra ELIQUIS® til VKA- behandling

Når pasienter skal endre behandling fra ELIQUIS® til VKA, fortsett administrering av ELIQUIS® i minst to dager etter oppstart av VKA-behandling. Etter to dagers samtidig administrering av ELIQUIS® og VKA tas en INR-prøve før neste planlagte dose av ELIQUIS®. Fortsett samtidig administrering av ELIQUIS® og VKA inntil INR er ≥ 2 .

Populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko^{1,2}

Flere undergrupper av pasienter har økt blødningsrisiko og bør **overvåkes nøye** for tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner. ELIQUIS® bør brukes **med forsiktighet** ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling med ELIQUIS® bør **seponeres** dersom det oppstår alvorlige blødninger.

Skade eller tilstand som vurderes som en betydelig risiko for større blødninger

Dette inkluderer:

- Aktiv, klinisk signifikant blødning
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko
- Nåværende eller nylig gastrointestinal blødning
- Tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning
- Nylig hjerne- eller spinalskade
- Nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi
- Nylig intrakraniell blødning
- Kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser

Omstendigheter da ELIQUIS® er **kontraindisert**

Interaksjoner med andre legemidler som påvirker hemostase

Antikoagulantia

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

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig behandling med ELIQUIS® og ethvert annet antikoagulerende middel **kontraindisert**, med unntak av spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulasjonsbehandling, når UFH er gitt i doser som er nødvendige for å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer.

Blodplateaggregasjonshemmere

Samtidig bruk av ELIQUIS® og blodplatehemmere øker blødningsrisiko

ELIQUIS® bør brukes med forsiktighet når gitt samtidig med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) / serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og/eller P2Y12-hemmere (f.eks. klopidothrel). Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre platehemmere (som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, dipyridamol, dekstran eller sulfopyrazon) eller trombolytiske legemidler. Siden slike legemidler øker blødningsrisikoen er samtidig bruk av disse legemidlene sammen med ELIQUIS® ikke anbefalt

Faktorer som kan øke eksponering / øke plasmakonsentrasjonen av ELIQUIS®

Nedsatt nyrefunksjon	<p>Se avsnittene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon under doseringsanbefalinger for ulike indikasjoner</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Det anbefales ikke bruk til pasienter med CrCl <15 ml/min eller til pasienter under dialyse ▪ Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon <p>Pasienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15-29 ml/min) bør bruke laveste dosen ELIQUIS® på 2,5 mg to ganger daglig ▪ Pasienter med serumkreatinin ≥133 mikromol/l forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg bør bruke laveste dosen ELIQUIS® på 2,5 mg to ganger daglig
Eldre	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingen dosejustering er nødvendig <p>Pasienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingen dosejustering er nødvendig unntatt i kombinasjon med andre tilleggsfaktorer
Lav kroppsvekt ≤60 kg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingen dosejustering er nødvendig <p>Pasienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingen dosejustering er nødvendig unntatt i kombinasjon med andre tilleggsfaktorer
Samtidig bruk av sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ELIQUIS® anbefales ikke til pasienter som får samtidig systemisk behandling med eksempelvis azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir)
Samtidig bruk av substanser som ikke anses som sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingen dosejustering av ELIQUIS® er nødvendig når det gis for eksempel samtidig med amidaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproksen og verapamil

Faktorer som kan redusere eksponering / redusere plasmakonsentrasjonen av ELIQUIS®

Samtidig bruk av sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Samtidig bruk av ELIQUIS® med sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller Johannesurt) kan føre til ca. 50 % reduksjon i ELIQUIS® eksponering og bør brukes med forsiktighet <p>Behandling av DVT eller LE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELIQUIS® er ikke anbefalt
---	---

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

ELIQUIS® bør seponeres før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer (gjelder ikke konvertering eller kateterablasjon) ved risiko for blødning (se Tabell 1).

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes bør forsiktighet utvises, med hensyn til den økte risikoen for blødning. Blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen.

I tilfeller der en pasient som behandles med ELIQUIS® må gjennomføre en elektiv prosedyre, slik som kirurgi eller en invasiv prosedyre assosiert med økt risiko for blødning, bør ELIQUIS® seponeres for en tilstrekkelig tidsperiode før prosedyren, for å redusere risikoen for blødning relatert til antikoagulasjon. Halveringstiden til ELIQUIS® er ca. 12 timer. Gitt at ELIQUIS® er en reversibel hemmer av faktor Xa, skal den blodfortynnende aktiviteten til ELIQUIS® avta innen 24-48 timer etter siste administrerte dose.

Tabell 1

Seponering av ELIQUIS® før planlagt kirurgi/invasive prosedyrer	
<p>Lav blødningsrisiko (inkluderer prosedyrer der blødning, dersom det oppstår, vil være minimal, ikke kritisk lokalisert og/eller lett kontrollerbar med enkel mekanisk hemostase)</p>	Minst 24 timer før planlagt kirurgi eller invasive inngrep
<p>Moderat til høy blødningsrisiko (inkluderer prosedyrer der sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan utelukkes, eller der risiko for blødning er uakseptabel)</p>	Minst 48 timer før planlagt kirurgi eller invasive inngrep

Midlertidig seponering^{1,2}

Seponering av antikoagulantia, inkludert ELIQUIS® grunnet aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose hos pasientene. Avbrytelse av behandlingen bør unngås, og dersom antikoagulasjon med ELIQUIS® må seponeres midlertidig av en eller annen årsak, bør behandlingen gjeninnsettes så raskt som mulig, forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig hemostase er etablert.

Spinal/epidural anestesi eller punksjon¹

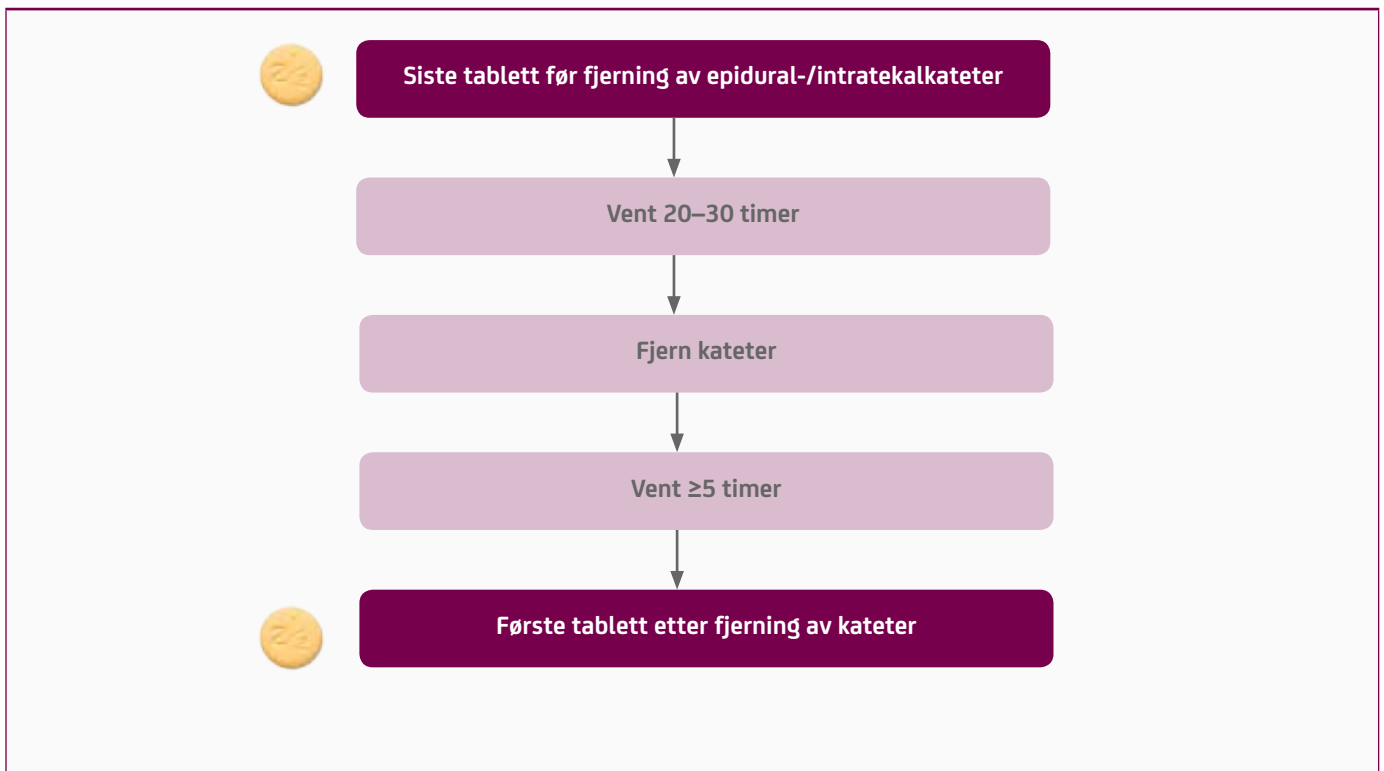
Når neuroaksial anestesi (spinal/epidural anestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematoma, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Postoperativ innlagt epidural- eller intratekalkateter må fjernes **minst 5 timer** før første dose av ELIQUIS®.

Veiledning for bruk av ELIQUIS® hos pasienter med innliggende intratekale eller epidurale katetre

Det er ingen klinisk erfaring ved bruk av ELIQUIS® samtidig med innlagt intratekale- eller epidurale katetre. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle farmakokinetiske egenskaper av ELIQUIS®, skal det være et tidsintervall på **20 til 30 timer** (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose ELIQUIS® og fjerning av kateteret. Minst én dose bør utelates før kateteret fjernes. Neste dose med ELIQUIS® kan gis **minst 5 timer** etter at kateteret er fjernet. Som med alle antikoagulanter er det begrenset erfaring med neuroaksial blokade og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av ELIQUIS® ved neuroaksial blokade (Figur 5).

Pasienter skal overvåkes hyppig for symptomer på neurologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom neurologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig.

Figur 5



Håndtering av overdose og blødning^{1,2}

Overdose med ELIQUIS® kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initierting av passende behandling, som f.eks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma eller administrasjon av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, bør vurderes.

I kontrollerte kliniske studier ble ELIQUIS® administrert oralt til friske personer ved doser opptil 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig i 7 dager og 50 mg én gang daglig i 3 dager), uten at de ga klinisk relevante bivirkninger.

Administrasjon av aktivt kull hos friske personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg ELIQUIS® reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på C_{maks} . Gjennomsnittlig halveringstid ble redusert fra 13,4 timer når ELIQUIS® ble administrert alene, til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer når aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter ELIQUIS®. Administrering av aktivt kull kan derfor være nyttig ved håndtering av ELIQUIS® overdose eller utilsiktet inntak.

Et reverserende middel for faktor Xa-hemmere er tilgjengelig i situasjoner der reversering av antikoagulasjon er nødvendig på grunn av livstruende eller ukontrollert blødning. Administrasjon av protrombinkompleksskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes. Reversering av ELIQUIS' farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos personer som har fått ELIQUIS®. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får ELIQUIS®. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

Avhengig av lokal tilgjengelighet, bør det ved alvorlig blødning vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist.

Hemodialyse reduserte AUC med 14 % hos personer med nyresykdom i siste stadium, når en enkeltdose ELIQUIS® 5 mg ble gitt oralt. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose av ELIQUIS®.

Bruk av koagulasjonstester^{1,2}

Rutinemessig monitorering er ikke påkrevet ved behandling med ELIQUIS®. Imidlertid kan anti-faktor Xa-analyse være nyttig i spesielle situasjoner hvor kunnskap om ELIQUIS® eksponering kan bidra til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdose og akuttkirurgi.

Protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)

Endringer som er observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet. De anbefales ikke til testing av de farmakodynamiske effektene av ELIQUIS®. Ved analyser av trombindannelse reduserte ELIQUIS® det endogene trombinpotensialet, et mål for trombindannelse i humant plasma.

Anti-FXa analyse

ELIQUIS® viser også anti-FXa aktivitet ved reduksjon i FXa enzymaktivitet i flere kommersielle anti-Fxa tester. Resultatene varierer imidlertid mellom testene. Data fra kliniske studier er kun tilgjengelig for Rotachrom® Heparin kromogenanalysen. Anti-FXa aktivitet viser en nær direkte lineær sammenheng med plasmakonsentrasjonen av ELIQUIS®, og når maksimalverdi på samme tid som ELIQUIS® når maksimale plasmakonsentrasjoner. Forholdet mellom ELIQUIS® plasmakonsentrasjon og anti-FXa aktivitet er tilnærmet lineær over et bredt doseområde for ELIQUIS®.

Tabell 2 viser beregnet steady state eksponering og anti-FXa aktivitet for hver indikasjon. Hos pasienter som bruker ELIQUIS® for forebygging av VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, var fluktusjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner mindre enn 1,6 ganger hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) som fikk ELIQUIS® for forebygging av slag og systemisk embolisme, viste resultatene en fluktusjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 1,7 ganger. Hos pasienter som fikk ELIQUIS® til behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viste resultatene en fluktusjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre en 2,2 ganger.

Tabell 2

Beregnet steady-state eksponering og anti-FXa-aktivitet				
	ELIQUIS® C _{maks} (ng/mL)	ELIQUIS® C _{min} (ng/mL)	ELIQUIS® maksimal anti-FXa aktivitet (IU/mL)	ELIQUIS® minimum anti-FXa aktivitet (IU/mL)
Median [5., 95. persentil]				
Forebygging av VTE: Planlagt kne- eller hofteprotesekirurgi				
2,5 mg to ganger daglig	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Forebygging av slag og systemisk embolisme: NVAf				
2,5 mg to ganger daglig*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to ganger daglig	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTET)				
2,5 mg to ganger daglig	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg to ganger daglig	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg to ganger daglig	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

*Dosejustert populasjon basert på minst 2 av 3 kriterier for dosereduksjon som vist i figur 2.

Referanser:

- 1 Preparatomtale for Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 2,5 mg filmdrasjerte tabletter. Mars 2020.
- 2 Preparatomtale for Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 5 mg filmdrasjerte tabletter. Mars 2020.
- 3 Kirurgi og invasive prosedyrer hos pasienter på langtidsbehandling med direkte orale antikoagulantia: Trombin og faktor Xa-hemmere. Anbefalinger fra arbeidsgruppen for perioperativ hemostase og den franske studiegruppen for trombose og hemostase. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104:669-676.

Vurdert av Legemiddelverket: August 2020

Mercury code: CVN02004819-01

Versjon 7

www.eliquis.no



Bristol Myers Squibb Norway Ltd., Lysaker Torg 35 D, 1366 Lysaker
Telefon +47 67 55 53 50, www.bms.com/no
Pfizer Norge AS, Drammensveien 288, P.O. Box 3, 1324 Lysaker
Telefon +47 67 52 61 00