

# Apixaban Teva GmbH (apixaban)

## VEJLEDNING TIL ORDINERENDE LÆGER, VIGTIG SIKKERHEDSINFORMATION

Denne vejledning til ordinerende læger er ikke en erstatning for Apixaban Teva GmbH produktresumé (SPC).

Opdateret Produktresumé (SPC) er tilgængeligt på: [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)

**Dette informationsmateriale er udarbejdet til yderligere at reducere risikoen for blødning, ved behandling med Apixaban Teva GmbH, og til at give vejledning om, hvordan sundhedspersonale kan håndtere risikoen.**

## Indholdsfortegnelse

Patientkort	s.3
<b>Indikation:</b> Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer	s.4
Doseringsanbefalinger	s.4
Dosisreduktion	s.4
Glemt dosis	s.5
Patienter med nedsat nyrefunktion	s.5
Patienter med nedsat leverfunktion	s.6
Patienter som gennemgår kateterablation	s.6
Patienter som gennemgår konvertering	s.6
<b>Indikation:</b> Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne	s.7
Doseringsanbefalinger	s.7
Glemt dosis	s.8
Patienter med nedsat nyrefunktion	s.8
Patienter med nedsat leverfunktion	s.9
Hæmodynamisk ustabile LE patienter eller patienter med behov for trombolyse eller lunge embolektomi	s.9
Patienter med aktiv kræft	s.9
<b>Indikation:</b> Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik	s.9
Doseringsanbefalinger	s.9
Glemt dosis	s.10
Patienter med nedsat nyrefunktion	s.10
Patienter med nedsat leverfunktion	s.10

Skift til og fra Apixaban Teva GmbH	s.11
Populationer med en potentielt højere blødningsrisiko	s.12
Kirurgi og invasive indgreb	s.14
Midlertidig seponering	s.15
Spinal/epiduralanæstesi eller punktur	s.15
Håndtering af overdosis og blødning	s.16
Brug af koagulationstester	s.17
Referencer	s.19

## Patientkort

Der skal gives patientkort til hver patient, der har fået ordineret Apixaban Teva GmbH 2,5 mg eller 5 mg, og vigtigheden og konsekvenserne af antikoaguleringsbehandlingen skal forklares. Der følger et patientkort med indlægssedlen i hver medicinpakning.

Den ordinerende læge skal især tale med patienterne om vigtigheden af korrekt brug, symptomer på blødning og hvornår sundhedspersonale skal konsulteres.

Patientkortet giver information til sundhedspersonalet om antikoagulationsbehandlingen og indeholder vigtig kontaktoplysninger i tilfælde af, at der skulle opstå en nødsituation.

Patienter rådes til hele tiden at have dette patientkort med sig og vise det til sundhedspersonalet. De bør også mindes om vigtigheden af at informere sundhedspersonalet om, at de bruger Apixaban Teva GmbH, hvis de får brug for operation eller invasive indgreb.

## Indikation:



### Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer (1, 2)

Risikofaktorer for apopleksi ved NVAF omfatter tidligere apopleksitilfælde eller TIA, alder  $\geq 75$  år, forhøjet blodtryk, diabetes mellitus og symptomatisk hjertesvigt (NYHA klasse  $\geq$  II).

## Doseringsanbefalinger

Den anbefalede dosis af Apixaban Teva GmbH er 5 mg oralt to gange dagligt. Synkes med vand, med eller uden føde. Behandlingen bør være langvarig (Figur 1).

Figur 1 Anbefalede dosis af Apixaban Teva GmbH

Morgen	Aften
Apixaban Teva GmbH 5mg 	Apixaban Teva GmbH 5mg 

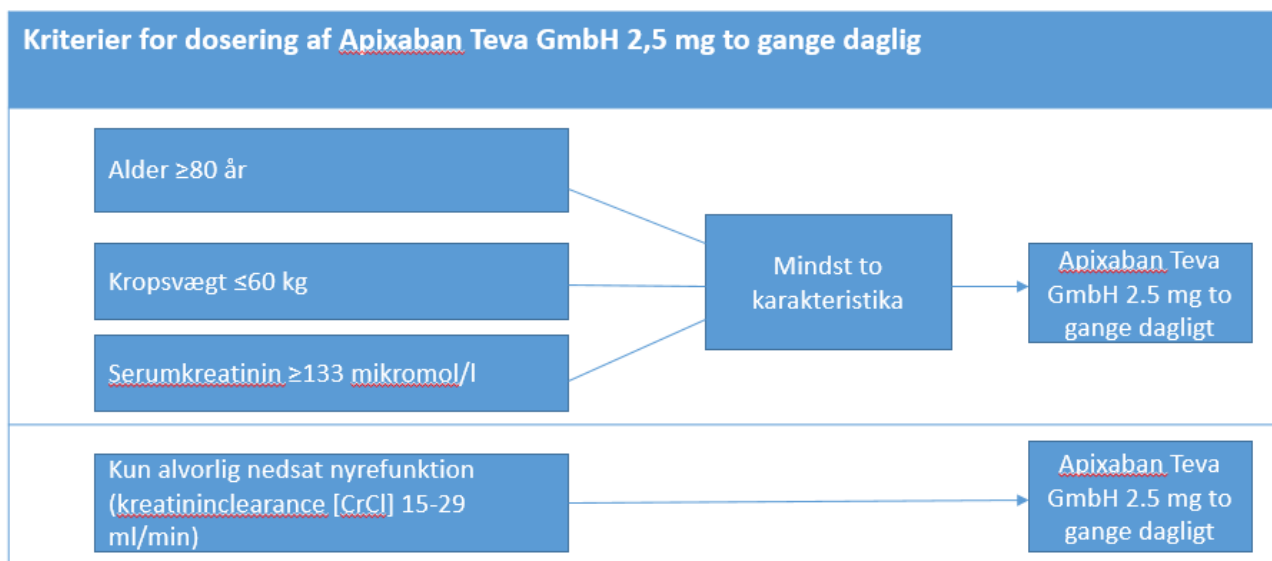
Til patienter som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Apixaban Teva GmbH-tabletter knuses eller opløses i vand eller i 5 % glucose i vand (G5W) eller æblejuice eller blandes med æblemos og umiddelbart administreres oralt. Apixaban Teva GmbH-tabletter kan alternativt knuses og røres op i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde. Knuste Apixaban Teva GmbH-tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

## Dosisreduktion

Hos patienter med mindst to af følgende karakteristika: alder  $\geq 80$  år, kropsvægt  $\leq 60$  kg eller serumkreatinin  $\geq 133$  mikromol/l er den anbefalede dosis af Apixaban Teva GmbH 2,5 mg oralt to gange dagligt (Figur 2).

Patienter, der kun har kriteriet alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance [CrCL] 15-29 ml/min) bør også få Apixaban Teva GmbH 2,5 mg to gange dagligt (Figur 2).

Figur 2 Kriterier for dosering af Apixaban Teva GmbH 2,5 mg to gange daglig



## Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Apixaban Teva GmbH umiddelbart og fortsætte behandlingen to gange dagligt som før.

## Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	Anbefaling
Dialyse	Anbefales ikke
Nyresvigt (CrCl <15 ml/min)	Anbefales ikke
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 - 29 ml/min)	Dosisreduktion til 2,5 mg to gange dagligt
Let (CrCl 51 - 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 - 50 ml/min) nedsat nyrefunktion	5 mg to gange dagligt. Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre kriterierne for dosisreduktion til 2,5 mg to gange dagligt baseret på alder, kropsvægt og/eller serumkreatinin, er opfyldt (se Doseringsanbefalinger)

## Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	Anbefaling
Lever sygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Anbefales ikke
Let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed Ingen dosejustering nødvendig

Før behandling med Apixaban Teva GmbH påbegyndes, bør der udføres en leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzymmer, alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) >2 gange øvre normalværdi eller total-bilirubin  $\geq 1,5$  gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra kliniske studier. Derfor bør Apixaban Teva GmbH anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

## Patienter der får foretaget kateterablation

Patienter kan fortsætte behandlingen med Apixaban Teva GmbH, når de gennemgår kateterablation for atrieflimren.

## Patienter som gennemgår konvertering

Behandling med Apixaban Teva GmbH kan påbegyndes eller fortsættes hos patienter med NVAF, som kan få brug for konvertering.

For patienter, som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal udelukkelse af trombe i venstre atrium vha. billeddiagnostik (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller CT-scanning) før konvertering overvejes i overensstemmelse med de etablerede medicinske retningslinjer.

For patienter med tidligere bekræftet intrakardial trombe bør etablerede medicinske retningslinjer overvejes før konvertering.

### Patienter som gennemgår konvertering

Patientstatus	Opfylder patienten kriterierne for dosisreduktion?	Dosisregime
Start af behandling med Apixaban Teva GmbH	Nej	5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før konvertering
	Ja	2,5 mg to gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før konvertering

Ikke tilstrækkelig tid til 5 doser Apixaban Teva GmbH før konvertering	Nej	Støddosis på 10 mg mindst 2 timer før konvertering, efterfulgt af 5 mg to gange dagligt
	Ja	Støddosis på 5 mg mindst 2 timer før konvertering, efterfulgt af 2,5 mg to gange dagligt

Hos alle patienter, der gennemgår konvertering, må det sikres, at patienten har taget Apixaban Teva GmbH som foreskrevet. Beslutninger vedrørende påbegyndelse og varighed af behandlingen bør tage hensyn til etablerede anbefalinger i retningslinjer for antikoaguleringsbehandling hos patienter, der gennemgår konvertering.

## Indikation:

### Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne <sup>(1, 2)</sup>

#### Doseringsanbefalinger

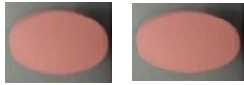

Den anbefalede dosis af Apixaban Teva GmbH til behandling af akut DVT og behandling af LE er 10 mg oralt to gange dagligt de første 7 dage efterfulgt af 5 mg oralt to gange dagligt. Synkes med vand, med eller uden føde.

Ifølge gældende kliniske retningslinjer bør kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nyligt operativt indgreb, traume, immobilisering).

Den anbefalede dosis af Apixaban Teva GmbH til forebyggelse af recidiverende DVT og LE er 2,5 mg oralt to gange dagligt. Synkes med vand, med eller uden føde.

Når forebyggelse af tilbagevendende DVT og LE er indiceret, bør dosis på 2,5 mg to gange dagligt initieres efter afsluttet 6 måneders behandling med Apixaban Teva GmbH 5 mg to gange dagligt eller med et andet antikoagulans, som anvist nedenfor i figur 3.

Figur 3 Doseringsanbefalinger

DOSISREGIME	MORGEN	AFTEN	DØGNDOSIS
Behandling af DVT eller LE (i mindst 3 måneder)			
Dag 1-7: 10 mg to gange dagligt	 Apixaban Teva GmbH 5mg	 Apixaban Teva GmbH 5mg	20 mg

Dag 8 og videre: 5 mg to gange dagligt	 Apixaban Teva GmbH 5mg	 Apixaban Teva GmbH 5mg	10 mg
Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders antikoagulationsbehandling			
2,5 mg to gange dagligt	 Apixaban Teva GmbH 2.5mg	 Apixaban Teva GmbH 2.5mg	5 mg

Varigheden af den samlede behandling bør tilpasses den enkelte efter nøje vurdering af fordelene med behandlingen imod risiko for blødning.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter kan Apixaban Teva GmbH-tabletter knuses eller opløses i vand eller i 5% glukose i vand (GSW) eller æblejuice eller blandes med æblemos og indgives umiddelbart oralt. Apixaban Teva GmbH-tabletter kan alternativt knuses og røres ud i 60 ml vand eller GSW og straks administreres via en nasogastrisk sonde. Knuste Apixaban Teva GmbH-tabletter er stabile i vand, GSW, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

## Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Apixaban Teva GmbH umiddelbart og fortsætte behandlingen to gange dagligt som før.

## Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	Anbefaling
Dialyse	Anbefales ikke
Nyresvigt (CrCl <15 ml/min)	Anbefales ikke
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 - 29 ml/min)	Anvendes med forsigtighed
Let (CrCl 51 - 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 - 50 ml/min) nedsat nyrefunktion	Ingen dosisjustering nødvendig



## Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	Anbefaling
Lever sygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Anbefales ikke
Let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed Ingen dosisjustering nødvendig

Før behandling med Apixaban Teva GmbH påbegyndes, bør der udføres en leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzymmer, ALAT/ASAT >2 gange øvre normalværdi eller total-bilirubin  $\geq$ 1,5 gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Apixaban Teva GmbH anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

### Hæmodynamisk ustabile LE-patienter eller patienter med behov for trombolyse eller lunge embolektomi

Apixaban Teva GmbH bør ikke anvendes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med LE som er hæmodynamisk ustabile eller patienter, som måske får behov for trombolyse eller lunge embolektomi.

### Patienter med aktiv kræft

Patienter med aktiv kræft kan have høj risiko for både venøs tromboembolisme og blødningshændelser. Når Apixaban Teva GmbH overvejes til DVT eller LE-behandling hos kræftpatienter, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordelene mod risiciene.

## Indikation:

### Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte- eller knæalloplastik <sup>(1)</sup>

#### Doseringsanbefalinger

Den anbefalede dosis af Apixaban Teva GmbH er 2,5 mg oralt to gange dagligt. Synkes med vand, med eller uden føde. Første dosis skal tages 12-24 timer efter indgrebet.

Lægen kan overveje de potentielle fordele ved tidligere antikoagulering for VTE-profylakse såvel som risikoen for post-operativ blødning, når administrationstidspunktet skal fastsættes inden for denne tidsramme.

Hos patienter der gennemgår **hofteoperation** er den anbefalede behandlingsvarighed **32 til 38 dage**.

Hos patienter som gennemgår **knæoperation** er den anbefalede behandlingsvarighed **10 til 14 dage**.

Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Apixaban Teva GmbH-tabletter knuses eller opløses i vand eller i 5% glukose i vand (G5W) eller æblejuice eller blandes med æblemos og indgives umiddelbart oralt. Apixaban Teva GmbH-tabletter kan alternativt knuses og røres ud i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde. Knuste Apixaban Teva GmbH-tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

## Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Apixaban Teva GmbH umiddelbart og fortsætte behandlingen to gange dagligt som før.

## Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	Anbefaling
Dialyse	Anbefales ikke
Nyresvigt (CrCl <15 ml/min)	Anbefales ikke
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 - 29 ml/min)	Anvendes med forsigtighed
Let (CrCl 51 - 80 ml/min) eller moderat (CrCl 30 - 50 ml/min) nedsat nyrefunktion	Ingen dosisjustering nødvendig

## Patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	Anbefaling
Lever sygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Anbefales ikke
Let eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed Ingen dosisjustering nødvendig

Før behandling med Apixaban Teva GmbH påbegyndes, bør der udføres en leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzymmer, ALAT/ASAT >2 gange øvre normalværdi eller total-bilirubin  $\geq 1,5$  gange øvre

normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Apixaban Teva GmbH anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

## Skift til og fra Apixaban Teva GmbH <sup>(1, 2)</sup>

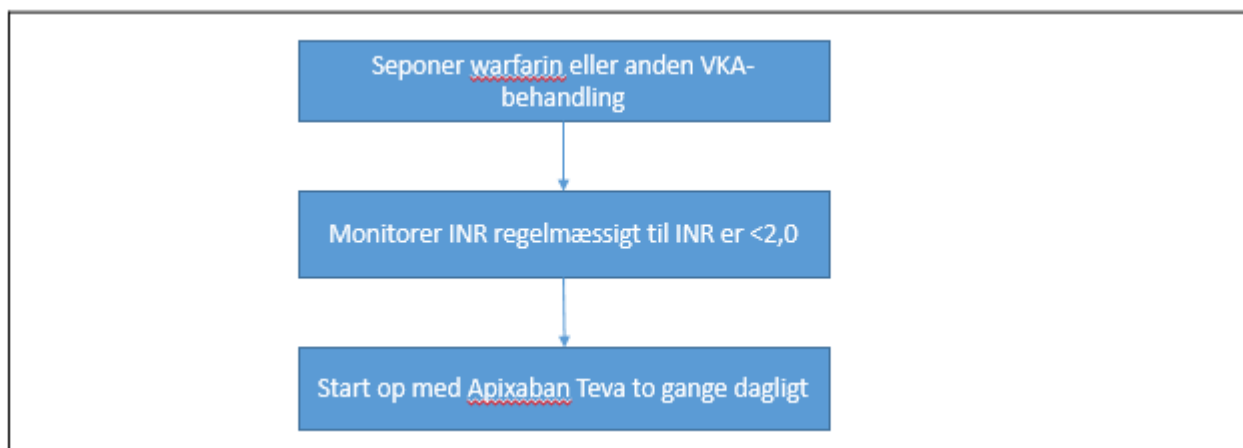
Skift af behandling fra parenterale antikoagulantia til Apixaban Teva GmbH (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis.

Disse lægemidler bør ikke administreres samtidigt.

### Skift fra vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban Teva GmbH

Når patienter skal skiftes fra behandling med vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban Teva GmbH, skal warfarin eller anden VKA-behandling seponeres og behandling med Apixaban Teva påbegyndes, når international normaliseret ratio (INR) er  $<2,0$  (Figur 4).

Figur 4 Skift fra vitamin K-antagonist (VKA) til Apixaban Teva GmbH



### Skift fra Apixaban Teva GmbH til VKA- behandling

Når patienter skifter fra Apixaban Teva GmbH til VKA-behandling, skal administration af Apixaban Teva GmbH fortsættes i mindst to dage efter VKA-behandling er påbegyndt. Efter to dages samtidig behandling med Apixaban Teva GmbH og VKA skal INR måles inden den næste planlagte dosis af Apixaban Teva GmbH. Samtidig behandling med Apixaban Teva GmbH og VKA skal fortsættes, indtil INR er  $\geq 2$ .

## Populationer med en potentielt højere blødningsrisiko <sup>(1, 2)</sup>

Flere undergrupper af patienter har en øget blødningsrisiko og bør **overvåges nøje** for tegn og symptomer på blødningskomplikationer. Apixaban Teva GmbH bør anvendes **med forsigtighed** ved tilstande med øget blødningsrisiko. Behandling med Apixaban Teva GmbH bør **seponeres**, hvis der opstår alvorlig blødning.

Læsioner eller tilstande der vurderes som en betydelig risiko for større blødning	
<p>Dette omfatter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktiv, klinisk signifikant blødning</li> <li>• Leversygdom som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko</li> <li>• Aktiv eller nylig gastrointestinal blødning</li> <li>• Tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko</li> <li>• Nylig hjerne- eller rygskaade</li> <li>• Nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi</li> <li>• Nylig intrakraniell blødning</li> <li>• Kendte eller mistænkte esofagale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intracerebrale vaskulære abnormaliteter</li> </ul>	<p>Omstændigheder hvor Apixaban Teva GmbH er kontraindiceret</p>
Interaktioner med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen	
<p>Antikoagulantia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ufraktionert heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (f.eks. enoksaparin, dalteparin), heparinderivater (f.eks. fondaparinux)</li> <li>• Orale antikoagulantia ( f.eks. warfarin, rivaroxaban, dabigatran)</li> </ul>	<p>På grund af øget blødningsrisiko er samtidig behandling med Apixaban Teva GmbH og ethvert andet antikoagulant <b>kontraindiceret</b>, undtagen i særlige tilfælde i forbindelse med skift af antikoagulationsbehandling, når UFH administreres i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller når UFH administreres under kateterablation for atrieflimren.</p>
<p>Trombocyttaggregationshæmmere</p>	<p>Samtidig brug af Apixaban Teva GmbH og trombocythæmmere øger blødningsrisikoen</p> <p>Apixaban Teva GmbH bør anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmere (SNRI'er), non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), acetylsalicylsyre (ASA) og/eller P2Y12-hæmmere (f.eks. clopidogrel).</p>

	Der er begrænset erfaring med samtidig administration af andre trombocyttaggretningshæmmere (såsom GPIIb/IIIa-receptor antagonist, dipyridamol, dextran eller sulfipyrazon) eller trombolytika. Da disse lægemidler øger risikoen for blødning, anbefales det ikke at administrere disse lægemidler samtidig Apixaban Teva GmbH
--	---

Faktorer som kan øge eksponering /øge plasmakoncentrationen af Apixaban Teva GmbH	
Nedsat nyrefunktion	<p>Se afsnittene om patienter med nedsat nyrefunktion under dosisbefalinger for hver enkelt indikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brug anbefales ikke til patienter med CrCl &lt;15 ml/min eller til patienter i dialyse</li> <li>• Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion</li> </ul> <p>Patienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min) bør bruge den laveste dosis af Apixaban Teva GmbH på 2,5 mg to gange dagligt</li> <li>• Patienter med serumkreatinin <math>\geq</math>133 mikromol/l og alder <math>\geq</math>80 år eller legemsvægt <math>\leq</math>60 kg bør bruge den laveste dosis af Apixaban Teva GmbH på 2,5 mg to gange dagligt</li> </ul>
Ældre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisjustering er ikke nødvendig</li> </ul> <p>Patienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisjustering er ikke nødvendig undtagen i kombination med andre yderligere faktorer</li> </ul>
Lav legemsvægt $\leq$ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisjustering er ikke nødvendig</li> </ul> <p>Patienter med NVAF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisjustering er ikke nødvendig undtagen i kombination med andre yderligere faktorer</li> </ul>
Samtidig indtagelse af stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban Teva GmbH anbefales ikke til patienter, der samtidig får systemisk behandling med f.eks. azol-svampemidler</li> </ul>

	(f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)
Samtidig indtagelse af substanser der ikke betragtes som stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisjustering af Apixaban Teva GmbH er ikke nødvendig, når det f.eks. gives samtidig med amiodaron, diltiazem, fluconazol, quinidin, clarithromycin, naproxen og verapamil</li> </ul>

Faktorer, der kan reducere eksponeringen / reducere plasmakoncentrationen af Apixaban Teva GmbH	
Samtidig brug af stærke inducere af både CYP3A4 og P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samtidig brug af Apixaban Teva GmbH med stærke inducere af både CYP3A4 og P-gp (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon) kan føre til ca. 50 % reduktion i Apixaban Teva GmbH eksponering og bør bruges med forsigtighed</li> </ul> <p><b>Behandling av DVT eller LE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban Teva GmbH anbefales ikke</li> </ul>

## Kirurgi og invasive indgreb (1, 2, 3)

Apixaban Teva GmbH bør seponeres inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb (gælder ikke konvertering eller kateterablation) ved risiko for blødning (se Tabel 1).

Hvis kirurgi eller invasive indgreb ikke kan udsættes, skal der udvises passende forsigtighed, idet den øgede blødningsrisiko tages i betragtning. Blødningsrisikoen bør afvejes imod vigtigheden af indgrebet.

I tilfælde, hvor en patient behandlet med Apixaban Teva GmbH skal gennemgå en elektiv procedure, såsom kirurgi eller et invasiv indgreb forbundet med en øget risiko for blødning, bør Apixaban Teva GmbH seponeres i et tilstrækkelig tidsrum til proceduren for at reducere risikoen for blødning relateret til antikoagulering. Halveringstiden for Apixaban Teva GmbH er ca. 12 timer. Da Apixaban Teva GmbH er en reversibel hæmmer af faktor Xa, bør den blodfortyndende aktivitet af Apixaban Teva GmbH aftage inden for 24-48 timer efter den sidste indgivne dosis.

Tabel 1 Seponering af Apixaban Teva GmbH ved planlagte operationer/invasive indgreb

Seponering af Apixaban Teva GmbH ved planlagte operationer/invasive indgreb	
Lav blødningsrisiko  (omfatter indgreb, hvor blødning, hvis den opstår, er minimal, ikke kritisk lokaliseret og/eller let kontrollerbar med simpel mekanisk hæmostase)	Mindst 24 timer før planlagt operation eller invasive indgreb
Moderat til høj blødningsrisiko  (omfatter indgreb, hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor risiko for blødning er uacceptabel)	Mindst 48 timer før planlagt operation eller invasive indgreb

## Midlertidig seponering <sup>(1, 2)</sup>

Ved seponering af antikoagulantia, herunder Apixaban Teva GmbH, i forbindelse med aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive indgreb har patienten øget risiko for trombose. Ændringer i behandlingen bør undgås, og hvis antikoagulering med Apixaban Teva GmbH skal seponeres midlertidigt uanset årsag, bør behandlingen genstartes så hurtigt som muligt, forudsat at den kliniske situationen tillader det, og der er etableret tilstrækkelig hæmostase.

## Spinal-/epiduralanæstesi eller - punktur <sup>(1)</sup>

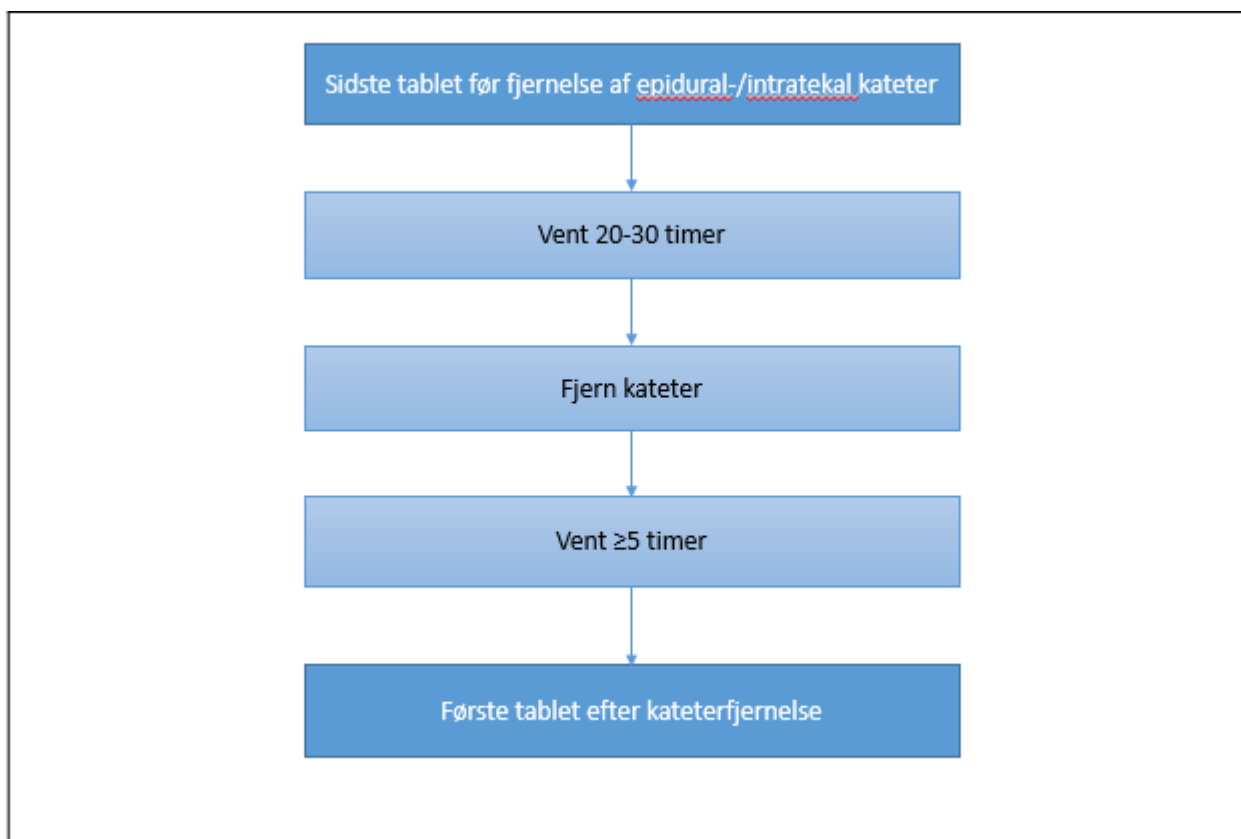
Ved neuroaksial anæstesi (spinal-/epiduralanæstesi) eller spinal-/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Et postoperativ indlagt epiduralt eller intratekalt kateter skal fjernes **mindst 5 timer** inden den første dosis af Apixaban Teva GmbH gives.

## Vejledning til brug af Apixaban Teva GmbH til patienter med indlagte intratekale eller epidurale katetre

Det er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af Apixaban Teva GmbH og indlagt intratekalt eller epiduralt kateter. I tilfælde af behov for dette og baseret på generelle PK-data for apixaban, bør der være et interval på **20 til 30** timer (dvs. 2 gange halveringstid) fra den sidste Apixaban Teva GmbH-dosis til kateteret bliver fjernet. Mindst én dosis bør udelades, før kateteret bliver fjernet. Den næste Apixaban Teva GmbH-dosis kan gives tidligst **5 timer** efter kateteret er blevet fjernet. Som med alle antikoagulantia er erfaring med neuroaksial blokade begrænset, og Apixaban Teva GmbH bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved neuroaksial blokade (Figur 5).

Patienter skal overvåges hyppigt for tegn eller symptomer på neurologiske udfald (f.eks. følelseløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der observeres neurologiske udfald, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og behandling skal iværksættes.

Figur 5 Vejledning til patienter med indlagte intratekale eller epidurale katetre



## Håndtering af overdosis og blødning <sup>(1, 2)</sup>

Overdosering af Apixaban Teva GmbH kan resultere i højere risiko for blødning. I tilfælde af hæmorrhagiske komplikationer skal behandlingen stoppes og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase, transfusion med friskt frosset plasma eller administration af en antidot mod faktor Xa-hæmmere, bør overvejes.

I kontrollerede kliniske studier med oralt indgivet apixaban til raske personer i doser op til 50 mg dagligt i 3 til 7 dage (25 mg 2 gange dagligt i 7 dage og 50 mg 1 gang dagligt i 3 dage) blev der ikke set klinisk relevante bivirkninger.

Hos raske forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af 20 mg apixaban-dosis gennemsnitlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 % og påvirkede ikke  $C_{maks}$ . Gennemsnitlig halveringstid mindskedes fra henholdsvis 13,4 timer, når apixaban blev administreret alene, til 5,3 timer og 4,9 timer, når aktivt kul blev administreret 2 og 6 timer efter apixaban. Derfor kan administration af aktivt kul være hensigtsmæssig til behandling af overdosering med apixaban eller utilsigtede indtagelse.



For situationer, hvor reversering af antikoagulering er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere tilgængelig. Indgivelse af protrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes. Ophævelse af apixaban's farmakodynamiske effekt, påvist ved ændringer i analysen for trombindannelse, var evident i slutningen af infusionen og nåede baseline-værdier indenfor 4 timer efter påbegyndelse af 4-faktor PCC-infusion over 30 minutter hos raske forsøgspersoner. Der er dog ingen klinisk erfaring med brug af 4-faktor PPC-præparater til at stoppe blødning hos personer, som har fået apixaban. Der er aktuelt ingen erfaring med brugen af rekombinant faktor VIIa til personer i behandling med apixaban. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af responset på behandlingen af blødningen.

Afhængig af lokal tilgængelighed, bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af alvorlig blødning.

Hæmodialyse reducerede AUC med 14 % hos personer med terminal nyresygdom (ESRD), når 5mg apixaban som enkelt dosis blev administreret oralt. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

## Brug af koagulationstest <sup>(1, 2)</sup>

Rutinemæssig monitorering er ikke nødvendig for behandling med Apixaban Teva GmbH. Anti-faktor Xa-analyse kan dog være nyttig i særlige situationer hvor viden om Apixaban Teva GmbH eksponering kan bidrage til kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut operation.

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

Ændringer som er observeret i disse koagulationstests ved den forventede terapeutisk dosis er små og underlagt høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til testning af de farmakodynamiske virkninger af apixaban. I analysen for trombindannelse reducerede apixaban endogent trombinpotentiale, som er en målestok for trombindannelse i humant plasma.

## Anti-FXa analyse

Apixaban udviser også anti-Faktor Xa-aktivitet, afspejlet ved reduktion i Faktor Xa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti-Faktor Xa-prøvesæt. Resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige prøvesæt. Der foreligger kun data fra kliniske studier for Rotachrom<sup>®</sup> Heparin kromogen analysen. Anti-Faktor Xa aktivitet viser en tæt direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af apixaban, som når de maksimale værdier på tidspunktet for apixabans maksimale plasmakoncentrationer. Sammenhængen mellem apixaban plasmakoncentration og anti-Faktor Xa-aktivitet er tilnærmelsesvis lineær over et bredt dosisinterval for apixaban.

Tabel 2 viser den forventede eksponering ved steady state og anti-Faktor Xa-aktivitet for hver indikation. Hos patienter, der tager apixaban til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik viser resultaterne et udsving på mindre end 1,6 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter med

non-valvulær atrieflimren (NVAF), der tager apixaban til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,7 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter, der tager apixaban Teva GmbH til behandling af DVT og LE eller forebyggelse af recidiverende DVT og LE, viser resultaterne et udsving på mindre end 2,2 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration.

Tabel 2 Forventet eksponering ved steady-state og anti-faktor Xa aktivitet

Forventet eksponering steady-state og anti-faktor Xa aktivitet				
	Apixaban C <sub>maks</sub> (ng/mL)	Apixaban C <sub>min</sub> (ng/mL)	Apixaban maksimal anti- faktor Xa aktivitet (IE/mL)	Apixaban minimum anti- faktor Xa aktivitet (IE/mL)
	Median [5., 95. percentil]			
Forebyggelse af VTE: Elektiv hoft- eller knæalloplastik				
2.5 mg to gange dagligt	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: NVAF				
2.5 mg to gange dagligt*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to gange dagligt	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTET)				
2,5 mg to gange dagligt	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg to gange dagligt	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91,5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg to gange dagligt	251 [111,572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\* Dosisjusteret population baseret på 2 af 3 dosisreduktionskriterier som vist i figur 2.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem i Danmark:

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)



# Patientkort

## Apixaban Teva GmbH (apixaban)

### Hav altid have dette kort på dig

Vis kortet til apotekspersonalet, tandlægen eller til andre sundhedspersoner, der behandler dig.

Jeg er i blodfortyndende behandling med Apixaban Teva GmbH (apixaban) for at forebygge blodpropper.

Du skal udfylde disse felter eller bede din læge om at gøre det

Navn: \_\_\_\_\_

Fødselsdato: \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_ mg to gange dagligt

Lægens navn: \_\_\_\_\_

Lægens telefonnummer: \_\_\_\_\_

### Oplysninger til patienten

- Du skal huske at tage Apixaban Teva GmbH regelmæssigt som anvist. Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det og fortsætte behandlingen som normalt.
- Du må ikke stoppe med at tage Apixaban Teva GmbH uden først at tale med lægen, da du har risiko for at få et slagtilfælde eller få andre komplikationer.
- Apixaban Teva GmbH forebygger blodpropper ved at fortynde dit blod. Dette kan imidlertid øge risikoen for blødninger.
- Tegn og symptomer på blødning omfatter blå mærker eller blødning under huden, tjærefarvet afføring, blod i urinen, næseblod, svimmelhed, træthed, bleghed eller svaghedsfølelse, pludselig kraftig

hovedpine, ophostning eller opkast af blod.

- Hvis blødningen ikke holder op af sig selv, skal du straks søge lægehjælp.
- Hvis du skal opereres eller have foretaget andre indgreb, skal du fortælle lægen, at du tager Apixaban Teva GmbH.

### Oplysninger til sundhedspersonalet

- Apixaban Teva GmbH (apixaban) er et oralt antikoagulantia, der virker ved direkte selektiv hæmning af faktor Xa.
- Apixaban Teva GmbH kan øge risikoen for blødning. I tilfælde af større blødning, skal det straks seponeres.
- Behandling med Apixaban Teva GmbH kræver ikke rutinemæssig overvågning af eksponering. En kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa kan være nyttig i særlige situationer, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (protrombintid (PT), international normaliseret ratio (INR) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) frarådes) - se produktresumé.
- Et middel til at reversere anti-faktor Xa-aktiviteten apixaban er tilgængeligt.

Bivirkninger kan meldes elektronisk til Lægemiddelstyrelsen via [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)