

Apixaban Orion ordinationsvejledning

Denne ordinationsvejledning er ikke en erstatning for Apixaban Orion produktresumé. Se venligst produktresuméet for den fulde ordinationsinformation.

Der findes en digital version af ordinationsvejledningen på følgende hjemmeside:
www.orionproductsafety.com.

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:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted:www.meldenbivirkning.dk

eller via email ADR@orionpharma.com

Denne vejledning er udarbejdet for at minimere den blødningsrisiko, der er forbundet med brugen af Apixaban Orion, og for at vejlede sundhedspersoner i håndtering af denne risiko.

Godkendelsesdato af DKMA:06/2025

Udgavenummer: 2

Udarbejdelsesdato: 04/2025

Indhold

Patientkort	3
Terapeutisk indikation hos voksne: Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer^{1,2}	4
Doseringsanbefalinger hos voksne	4
Dosisreduktion hos voksne	4
Glemt dosis hos voksne	5
Voksne patienter med nedsat nyrefunktion	5
Voksne patienter med nedsat leverfunktion	6
Voksne patienter, der får foretaget kateterablation	6
Voksne patienter, der gennemgår kardiovertering	6
Terapeutisk indikation hos voksne: Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne^{1,2}	8
Doseringsanbefalinger hos voksne	8
Glemt dosis hos voksne	9
Voksne patienter med nedsat nyrefunktion	9
Voksne patienter med nedsat leverfunktion	9
Hæmodynamisk ustabile voksne LE-patienter og patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi	9
Voksne patienter med aktiv cancer	10
Terapeutisk indikation hos voksne: Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte-eller knæalloplastik¹	11
Doseringsanbefalinger hos voksne	11
Glemt dosis hos voksne	11
Voksne patienter med nedsat nyrefunktion	11
Voksne patienter med nedsat leverfunktion	12
Terapeutisk indikation hos den pædiatriske population: Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år^{1,2}	13
Doseringsanbefalinger hos pædiatriske patienter	13
Glemt dosis hos pædiatriske patienter	13
Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion	13
Pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion	14
Skift til og fra Apixaban Orion^{1,2}	15
Populationer med potentielt højere blødningsrisiko^{1,2}	16

Kirurgi og invasive indgreb^{1,2,3}	19
Midlertidig seponering^{1,2}	19
Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur¹	19
Behandling af overdosering og blødning^{1,2}	20
Anvendelse af koagulationstest^{1,2}	21
Referencer	25

Patientkort

Alle patienter, der får Apixaban Orion 2,5 mg eller 5 mg, får et patientkort med information om betydning og konsekvens af antikoagulationsbehandling. Patientkortet er inkluderet i pakningerne med Apixaban Orion 2,5 mg og 5 mg filmovertrukne tabletter sammen med indlægssedlen.

Konkret skal den ordinerende læge tale med patienterne eller omsorgspersonerne om vigtigheden af medicinefterlevelse, tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal søge hjælp hos en sundhedsperson.

Patientkortet oplyser sundhedspersoner om antikoagulationsbehandlingen, og indeholder vigtige kontaktoplysninger i tilfælde af en nødsituation.

Patienterne eller omsorgspersonerne bør rådes til altid at have patientkortet på sig og vise det til alle sundhedspersoner, som er involveret i deres behandling. Patienterne bør også informeres om vigtigheden af at oplyse sundhedspersoner, som er involveret i deres behandling, om, at de tager Apixaban Orion, hvis de skal have fortaget kirurgi eller invasive indgreb.

Terapeutisk indikation hos voksne: Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer^{1,2}

Risikofaktorerne for apopleksi hos patienter med NVAF omfatter tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus samt symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse $\geq$ II).

Doseringsanbefalinger hos voksne

Den anbefalede dosis er 5 mg Apixaban Orion indtaget oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden mad. Behandlingen bør være langvarig (figur 1).

Figur 1

 Morgen	 Aften
	
Apixaban Orion 5 mg	Apixaban Orion 5 mg

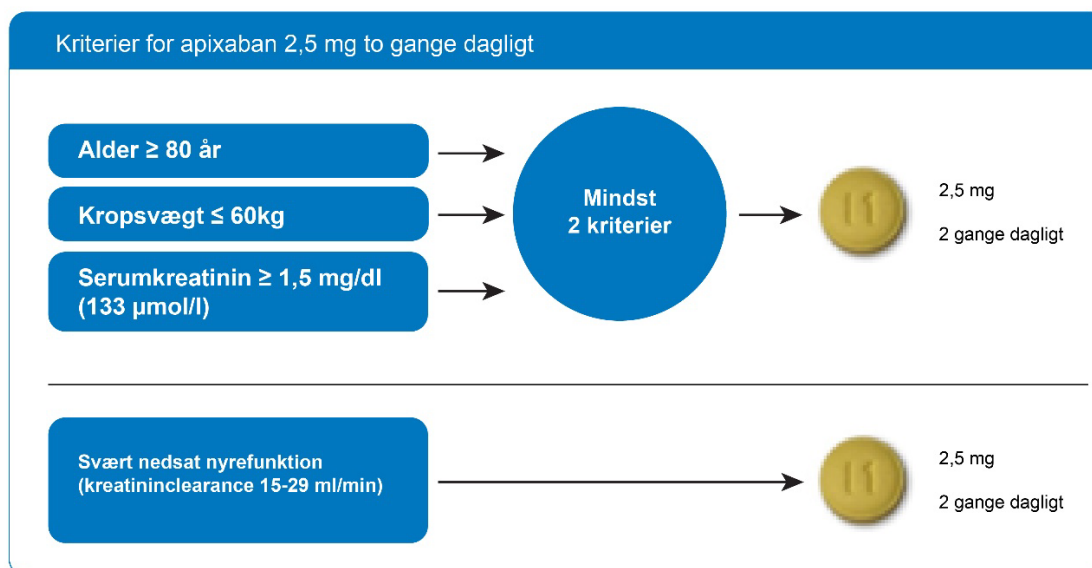
Til patienter, som ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Apixaban Orion tabletter knuses og blandes i vand, 5 % glucose i vand (G5W), eller æblejuice, eller blandes med æblemos og indtages oralt umiddelbart efter. Om nødvendigt, kan Apixaban Orion tabletter knuses og blandes i 60 ml vand eller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

Dosisreduktion hos voksne

Hos patienter med NVAF og mindst to af følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kropsvægt ≤ 60 kg eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) er den anbefalede dosis Apixaban Orion 2,5 mg indtaget oralt 2 gange dagligt (figur 2).

Patienter, der udelukkende opfylder kriteriet for svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), bør også få 2,5 mg Apixaban Orion 2 gange dagligt (figur 2).

Figur 2



Glemt dosis hos voksne

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis 2 gange dagligt næste dag som anbefalet.

Voksne patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	
Dialyse	Behandling frarådes
Nyresvigt (CrCl < 15 ml/min)	Behandling frarådes
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15–29 ml/min)	Dosisreduktion til 2,5 mg 2 gange dagligt
Let (CrCl 51–80 ml/min) eller moderat (CrCl 30–50 ml/min) nedsat nyrefunktion	5 mg 2 gange dagligt. Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre patienten opfylder kriterierne for dosisreduktion til 2,5 mg 2 gange dagligt baseret på alder, kropsvægt og/eller serumkreatinin (se afsnittet om dosisreduktion hos voksne)

Voksne patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Behandling kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Behandling frarådes
Let eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed, dosisjustering ikke nødvendig

Før behandling med Apixaban Orion indledes, bør der udføres leverfunktionstest. Patienter med forhøjede leverenzymmer, alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 2 gange øvre normalværdi eller total-bilirubin $\geq$ 1,5 gange øvre normalværdi, blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør Apixaban Orion anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

Voksne patienter, der får foretaget kateterablation

Patienter kan fortsætte med at bruge Apixaban Orion, mens de får foretaget kateterablation for atrieflimren.

Voksne patienter, der gennemgår kardiovertering

Behandling med Apixaban Orion kan påbegyndes eller fortsættes hos voksne patienter med NVAF, som har brug for kardiovertering.

Hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal udelukkelse af trombe i venstre atrium vha. billeddiagnostik (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi [TEE] eller computertomografisk scanning [CT]) før kardiovertering overvejes i overensstemmelse med de gældende kliniske retningslinjer. Hos patienter, hvor der tidligere er påvist en intrakardial trombe, bør de gældende kliniske retningslinjer følges før kardiovertering.

Patientstatus	Opfylder patienten kriterierne for dosisreduktion?	Dosisregime
Initiering af behandling med Apixaban Orion	Nej	5 mg 2 gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering
	Ja	2,5 mg 2 gange dagligt i mindst 2,5 dage (5 enkeltdoser) før kardiovertering
Ikke tilstrækkelig tid før kardiovertering* til at indgive det forventede dosisregime på	Nej	10 mg støddosis mindst 2 timer inden kardiovertering, efterfulgt af 5 mg 2 gange dagligt

5 enkeltdoser Apixaban Orion over mindst 2,5 dage	Ja	5 mg støddosis mindst 2 timer inden kardiovertering, efterfulgt af 2,5 mg 2 gange dagligt
--	----	---

* Lægen bør overveje at undersøge for ventrikulær trombe for kardiovertering.

For alle patienter, der gennemgår kardiovertering, skal det bekræftes før kardioverteringen, at patienten har taget Apixaban Orion som ordineret. Når der træffes beslutning om påbegyndelse og varighed af behandlingen, skal der tages højde for de fastsatte anbefalede retningslinjer for behandling med antikoagulantia hos patienter, der gennemgår kardiovertering.

Terapeutisk indikation hos voksne: Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne^{1,2}

Doseringsanbefalinger hos voksne

Den anbefalede dosis af Apixaban Orion til behandling af akut DVT og behandling af LE er 10 mg indtaget oralt 2 gange dagligt de første 7 dage efterfulgt af 5 mg indtaget oralt 2 gange dagligt. Tabletter tages med vand, med eller uden mad.

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 Orion til forebyggelse af recidiverende DVT og LE er 2,5 mg indtaget oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden mad.

Hvis forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret, bør behandlingen fortsætte med en dosis på 2,5 mg oralt 2 gange dagligt efter at patienten har afsluttet 6 måneders behandling med Apixaban Orion 5 mg 2 gange dagligt eller med et andet antikoagulantia, som vist i figur 3.

Figur 3

Doseringsskema	Morgen	Aften	Daglige dosis
Behandling af DVT og LE (mindst 3 måneder)			
Dag 1–7: → 10 mg 2 gange dagligt	 5 mg 5 mg	 5 mg 5 mg	20 mg
Dag 8 og derefter → 5 mg 2 gange dagligt	 5 mg	 5 mg	10 mg
Forebyggelse af recidiverende DVT og/eller LE efter afsluttet 6 måneders antikoagulansbehandling			
2,5 mg → 2 gange dagligt	 2,5 mg	 2,5 mg	5 mg

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt efter omhyggelig afvejning af fordele ved behandling mod risikoen for blødning.

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

Glemte dosis hos voksne

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis 2 gange dagligt næste dag som anbefalet.

Voksne patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	
Dialyse	Behandling frarådes
Nyresvigt (CrCl < 15 ml/min)	Behandling frarådes
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	Dosisjustering ikke nødvendig

Voksne patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Behandling kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Behandling frarådes
Let eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed, dosisjustering ikke nødvendig

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

Hæmodynamisk ustabile voksne LE-patienter og patienter med behov for trombolyse eller lumgeembolektomi

Apixaban Orion frarådes som alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med LE, som er hæmodynamisk ustabile, eller som måske får behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da apixabans sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Voksne patienter med aktiv cancer

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

Terapeutisk indikation hos voksne: Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter ved elektiv hofte-eller knæalloplastik¹

Doseringsanbefalinger hos voksne

Den anbefalede dosis af Apixaban Orion er 2,5 mg indtaget oralt 2 gange dagligt med vand, med eller uden mad. Den indledende dosis skal tages 12-24 timer efter indgrebet.

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

Hos patienter, som 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 Orion knuses og blandes i vand, 5 % glucose i vand (G5W) eller æblejuice, eller blandes med æblemos og indtages oralt umiddelbart efter. Om nødvendigt, kan Apixaban Orion tabletter knuses og blandes i 60 ml vand eller G5W og straks administreres via en nasogastrisk sonde. Knuste Apixaban Orion tabletter er stabile i vand, G5W, æblejuice og æblemos i op til 4 timer.

Glemte doser hos voksne

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis 2 gange dagligt næste dag som anbefalet.

Voksne patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	
Dialyse	Behandling frarådes
Nyresvigt (CrCl < 15 ml/min)	Behandling frarådes
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	Dosisjustering er ikke nødvendig

Voksne patienter med nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	
Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Behandling kontraindiceret
Svært nedsat leverfunktion	Behandling frarådes
Let eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B)	Anvendes med forsigtighed, dosisjustering ikke nødvendig

Før behandling med Apixaban Orion indledes, bør der udføres 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 Orion anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

Terapeutisk indikation hos den pædiatriske population: Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år^{1,2}

Brug af Apixaban Orion frarådes hos neonatale patienter og hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år ved andre indikationer end behandling af VTE samt forebyggelse af recidiverende VTE.

Doseringsanbefalinger hos pædiatriske patienter

Hos pædiatriske patienter i alderen 28 dage til under 18 år skal behandling med Apixaban Orion iværksættes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

Den anbefalede dosis af Apixaban Orion er baseret på patientens vægt (tabel 1). Dosis skal justeres i henhold til vægtgruppe, efterhånden som behandlingen skrider frem.

Der kan ikke gives nogen doseringsanbefalinger for patienter med en vægt, som ikke er anført i doseringstabellen.

Den samlede behandlingsvarighed skal tilpasses individuelt på baggrund af retningslinjerne for behandling af VTE i den pædiatriske population, efter omhyggelig afvejning af fordelene ved behandling og risikoen for blødning.

Tabel 1

Doseringsanbefalinger for Apixaban Orion ved behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter efter vægt i kg					
		Dag 1-7		Dag 8 og derefter	
Lægemiddelformer	Kropsvægt	Doseringsskema	Maksimal daglig dosis	Doseringsskema	Maksimal daglig dosis
Filmoverttrukne tabletter 2,5 mg og 5,0 mg	≥ 35 kg	10 mg 2 gange dagligt	20 mg	5 mg 2 gange dagligt	10 mg

Glemte dosis hos pædiatriske patienter

En glemt morgendosis skal tages, så snart det opdages, og kan tages sammen med aftendosis. En glemt aftendosis må kun tages samme aften, patienten må ikke tage to doser næste morgen. Patienten skal fortsætte med at tage den almindelige dosis 2 gange dagligt næste dag som anbefalet.

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion

På baggrund af data om voksne og begrænsede data hos pædiatriske patienter er det ikke nødvendigt at justere dosis hos pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Apixaban Orion frarådes til pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen klinisk erfaring for pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion og derfor frarådes Apixaban Orion hos disse patienter. Hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 år defineres svært nedsat nyrefunktion som en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på under 30 ml/min/1,73 m² legemsoverfladeareal (BSA). Tærsklerne for svært nedsat nyrefunktion i studiet CV185325 med patienter i alderen under 2 år er sammenfattet efter køn og

post-natal alder er anført i tabel 2 herunder. Hver svarer til en eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA for patienter i alderen ≥ 2 år.

Tabel 2

eGFR-egnethedstærskler for studiet CV185325		
Post-natal alder (køn)	GFR-referenceområde (ml/min/1,73 m²)	Egnethedstærskel for eGFR*
1 uge (dreng og pige)	41 ± 15	≥ 8
2–8 uger (dreng og pige)	66 ± 25	≥ 12
> 8 uger til < 2 år (dreng og pige)	96 ± 22	≥ 22
2–12 år (dreng og pige)	133 ± 27	≥ 30
13–17 år (dreng)	140 ± 30	≥ 30
13–17 år (pige)	126 ± 22	≥ 30

*Egnethedstærskler for deltagere i studiet CV185325, hvor estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) blev beregnet i henhold til den opdaterede Schwartz bedside-ligning (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Denne per protokol-tærskel svarede til det eGFR, under hvilket en prospektiv patient blev betragtet som havende “utilstrækkelig nyrefunktion”, der udelukkede deltagelse i studiet CV185325. Hver tærskel blev defineret som et eGFR < 30 % af 1 standardafvigelse (SD) under GFR-referenceområdet for alder og køn. Tærskelværdier for patienter i alderen < 2 år svarende til en eGFR på < 30 ml/min/1,73 m², som er den konventionelle definition af svært nedsat nyrefunktion hos patienter i alderen > 2 år.

Pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion

Apixaban er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Før behandling med Apixaban Orion indledes, bør der udføres en leverfunktionstest.

Skift til og fra Apixaban Orion^{1,2}

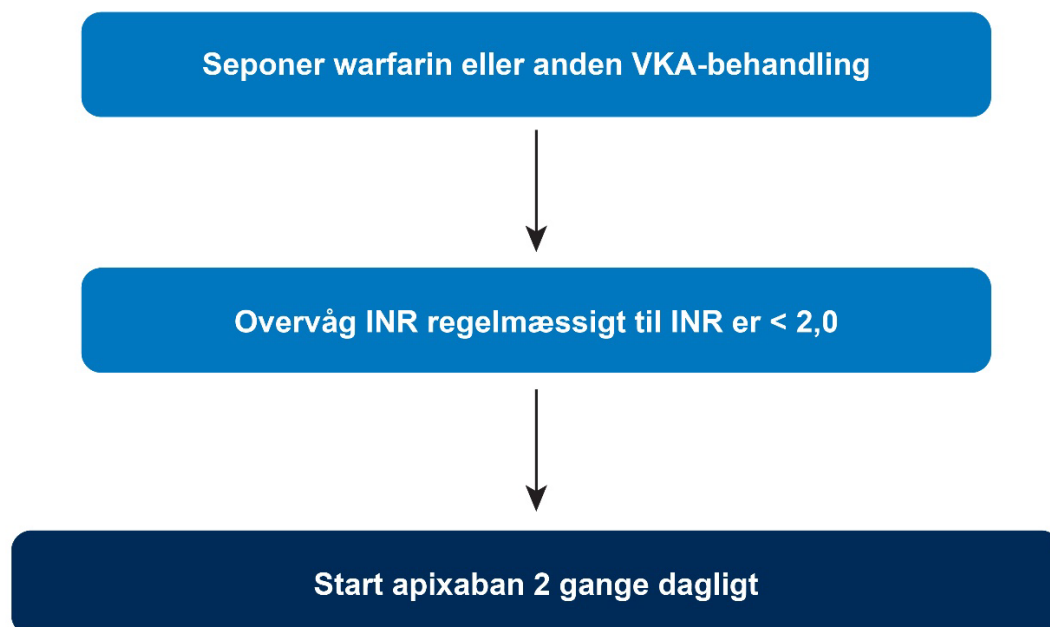
Skift fra parenterale antikoagulantia til Apixaban Orion (og omvendt) kan gøres ved næste planlagte dosis.

Disse lægemidler bør ikke administreres samtidig.

Skift fra vitamin K-antagonist (VKA) behandling til Apixaban Orion

Når patienter skiftes (voksne og pædiatriske) fra behandling med VKA-antagonist til Apixaban Orion, skal warfarin eller anden VKA-behandling seponeres og behandling med Apixaban Orion påbegyndes, når international normaliseret ratio (INR) er $< 2,0$ (figur 4).

Figur 4



Skift fra Apixaban Orion til VKA-behandling

Der foreligger ingen data vedrørende pædiatriske patienter.

Når voksne patienter skifter fra Apixaban Orion til VKA-behandling, skal administration af Apixaban Orion fortsætte i mindst 2 dage efter VKA-behandlingen er påbegyndt. Efter 2 dages samtidig behandling med Apixaban Orion og VKA skal INR indhentes inden næste planlagte dosis af Apixaban Orion. Samtidig behandling med Apixaban Orion og VKA skal fortsættes indtil INR er $\geq 2,0$.

Populationer med potentielt højere blødningsrisiko^{1,2}

Adskillige undergrupper af patienter har en forhøjet blødningsrisiko, og bør **overvåges omhyggeligt** for tegn og symptomer på blødningskomplikationer. Apixaban Orion bør anvendes **med forsigtighed** ved tilstande med øget blødningsrisiko. Administration af Apixaban Orion skal **seponeres**, hvis der opstår svær blødning.

Læsioner eller tilstande med signifikant risiko for større blødning, og <u>hvor anvendelsen er kontraindiceret</u>
Dette omfatter: • Aktiv, klinisk signifikant blødning • Leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko • Aktiv eller nylig gastrointestinal ulceration • Ved maligne tumorer med høj risiko for blødning • Nylig hjerne-eller rygskaide • Nylig hjerne-, ryg-eller øjekirurgi • Nylig intrakraniell blødning • Kendte eller mistænkte esofagale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter

Interaktioner med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen	
Antikoagulantia • Ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (f.eks. enoxaparin, dalteparin), heparinderivater (f.eks. fondaparinux) • Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroxaban, dabigatran)	På grund af forhøjet risiko for blødning er samtidig behandling af Apixaban Orion med andre antikoagulantia kontraindiceret , undtagen i særlige tilfælde i forbindelse som skift af antikoagulationsbehandling, ved administration af UFH i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene-eller arteriekateter, eller ved administration af UFH under kateterablation for atrieflimren.
Trombocytaggregationshæmmere	Samtidig brug af Apixaban Orion med antitrombotiske midler øger risikoen for blødning. Apixaban Orion skal anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er)/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er), non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), acetylsalicylsyre (ASA) og/eller P2Y12-hæmmere (f.eks. clopidogrel). Der er begrænset erfaring med samtidig administration med andre trombocytaggregationshæmmere (såsom

	GPIIb/IIIa-receptor antagonist, dipyridamol, dextran eller sulfipyrazon) eller trombolytika. Da disse midler øger risikoen for blødning, frarådes det at administrere disse lægemidler samtidig med Apixaban Orion.
--	---

Faktorer der kan øge Apixaban Orions eksponering/øge plasmakoncentrationen af Apixaban Orion	
Nedsat nyrefunktion	<i>Se afsnit om patienter med nedsat nyrefunktion under doseringsanbefalinger for hver enkelt indikation</i> - Anvendelse frarådes hos patienter med CrCl < 15 ml/min eller dialysepatienter. - Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion Patienter with NVAF - Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15–29 ml/min) bør få den lave Apixaban Orion-dosis på 2,5 mg 2 gange dagligt - Patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l), som er forbundet med alder ≥ 80 år eller kropsvægt ≤ 60 kg, bør få den lave Apixaban Orion-dosis på 2,5 mg 2 gange dagligt
Ældre	- Dosisjustering er ikke nødvendig Patienter med NVAF - Dosisjustering er ikke nødvendig undtagen i kombination med andre faktorer
Voksne med lav kropsvægt ≤ 60 kg	- Dosisjustering er ikke nødvendig Patienter med NVAF - Dosisjustering er ikke nødvendig undtagen i kombination med andre faktorer
Samtidig brug af kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp	Brug af Apixaban Orion frarådes hos patienter, der får samtidig systemisk behandling med kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp, såsom azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)
Samtidig brug af midler, der ikke betragtes som kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp	Dosisjustering af Apixaban Orion er ikke nødvendig ved samtidig behandling med f.eks.

	amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, kinidin og verapamil
--	--

Faktorer, der kan reducere Apixaban Orion eksponering/reducere plasmakonzentrationen af apixaban	
Samtidig brug af kraftige induktorer af både CYP3A4 og P-gp	- Samtidig brug af Apixaban Orion med kraftige induktorer af både CYP3A4 og P-gp (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon) kan føre til ca. 50 % reduktion i eksponering for Apixaban Orion, og bør anvendes med forsigtighed Behandling af DVT eller LE - Apixaban Orion frarådes

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

Behandling med Apixaban Orion bør seponeres før elektive eller invasive indgreb (undtagen kardiovertering eller kateterablation) med risiko for blødning (se tabellen nedenfor).

Hvis kirurgi eller invasive indgreb ikke kan udsættes, skal der udvises passende forsigtighed under hensyntagen til den øgede blødningsrisiko. Blødningsrisikoen bør afvejes imod vigtigheden af indgrebet.

Hvis en patient, der behandles med Apixaban Orion, har brug for et elektivt indgreb, såsom kirurgi eller invasive indgreb, som er forbundet med øget blødningsrisiko, bør Apixaban Orion seponeres i tilstrækkelig lang tid inden proceduren, for at reducere risikoen af antikoagulant-relateret blødning. Halveringstiden for Apixaban Orion er ca. 12 timer. Eftersom Apixaban Orion er en reversibel faktor Xa-hæmmer, bør dets antikoagulationsaktivitet aftage inden for 24 til 48 timer efter den sidst administrerede dosis.

Seponering af Apixaban Orion inden elektiv kirurgi/invasive indgreb	
Lav blødningsrisiko (inkluderer indgreb hvor blødninger, hvis de skulle forekomme, vil være minimale, have en ikke-kritisk placering og/eller være lette at behandle)	Mindst 24 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb
Moderat eller høj blødningsrisiko (inkluderer alle indgreb, hvor sandsynligheden for klinisk signifikant blødning ikke kan udelukkes, eller hvor blødningsrisikoen er uacceptabel)	Mindst 48 timer inden elektiv kirurgi eller invasive indgreb

Midlertidig seponering^{1,2}

Ved seponering af antikoagulantia, herunder Apixaban Orion, 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 Orion skal seponeres midlertidigt uanset årsag, bør behandlingen genstartes så hurtigt som muligt, forudsat at den kliniske situation tillader det, og tilstrækkelig hæmostase er opnået.

Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur¹

Ved neuraksial 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. Post-operativt skal epiduralt eller intratekalt kateter fjernes **mindst 5 timer** inden den første dosis Apixaban Orion.

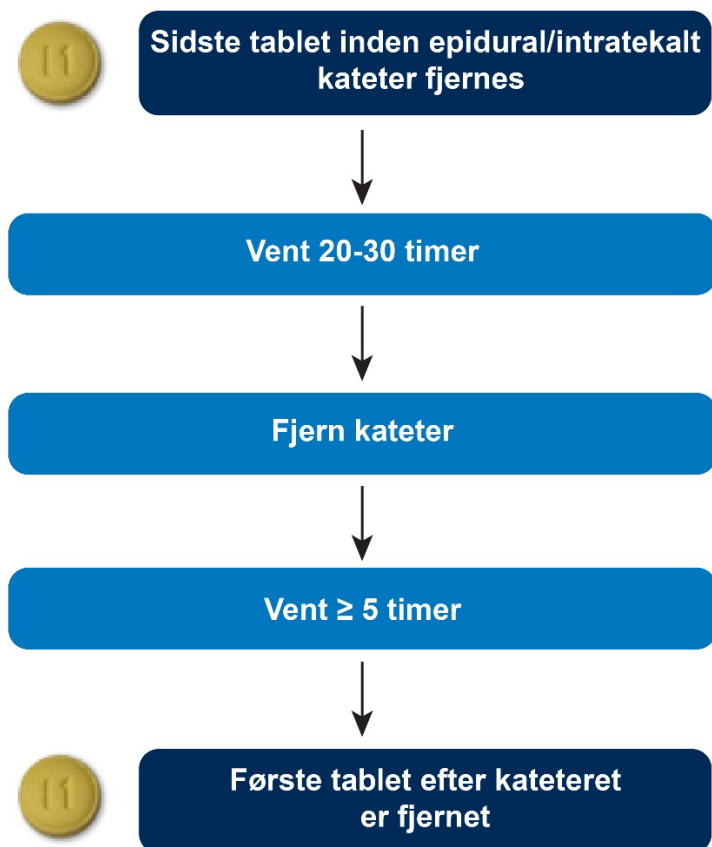
Vejledning vedrørende brug af Apixaban Orion hos patienter med intratekalt eller epiduralt kateter

Der er ingen klinisk erfaring med samtidig brug af apixaban og indlagt intratekalt eller epiduralt kateter. I tilfælde af behov for dette og baseret på farmakokinetiske data for apixaban, bør der være et interval på mindst **20-30 timer** (dvs. 2 × halveringstid) fra den sidste Apixaban Orion-dosis til kateteret fjernes, og

mindst en dosis bør springes over, før kateteret fjernes. Den næste Apixaban Orion-dosis kan gives **tidligst 5 timer efter** kateteret er blevet fjernet. Som med alle nye antikoagulantia er erfaring med neuraksial blokade begrænset, og Apixaban Orion bør derfor anvendes med yderste forsigtighed ved brug af neuraksial blokade (figur 5).

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

Figur 5



Der foreligger ingen data om timingen af anlæggelse eller fjernelse af neuraksialt kateter hos pædiatriske patienter, der får apixaban. Seponer Apixaban Orion i disse tilfælde, og overvej at give korttidsvirkende antikoagulantia parenteralt.

Behandling af overdosering og blødning^{1,2}

Overdosering af Apixaban Orion kan resultere i højere blødningsrisiko. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen stoppes, og kilden til blødningen findes. Påbegyndelse af passende behandling, f.eks. operativ hæmostase, transfusion med frisk frosset plasma eller administration af en antidot mod faktor Xa-hæmmere, bør overvejes.

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

Hos raske voksne forsøgspersoner reducerede administration af aktivt kul 2 og 6 timer efter indtagelse af en 20 mg apixaban-dosis det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) med henholdsvis 50 % og 27 % og påvirkede ikke C_{max} . Den gennemsnitlige 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 efter utilsigtet indtagelse.

I situationer, hvor reversering af antikoagulering er nødvendig på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning, er en antidot mod faktor Xa-hæmmere (andexanet alfa) tilgængelig for voksne. Indgivelse af protrombin-kompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes. Ophævelse af apixabans farmakodynamiske virkning, påvist ved ændringer i analysen for trombindannelse, var evident i slutningen af infusionen og nåede *baseline*-værdier inden for 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 PCC-præparater over 30 minutter til at stoppe blødning hos forsøgspersoner, 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.

En specifik antidot (andexanet alfa), som modvirker apixabans farmakodynamiske virkning er ikke blevet fastlagt for den pædiatriske population (se produktresuméet for andexanet alfa). Transfusion af frisk frosset plasma eller indgivelse af PCC eller rekombinant faktor VIIa kan også overvejes.

Hvor det er muligt, bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødning.

Hæmodialyse reducerede AUC med 14 % hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, når 5 mg apixaban blev administreret oralt som enkeltdosis. Derfor er hæmodialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til behandling af overdosering med apixaban.

Anvendelse af koagulationstest^{1,2}

Selvom behandling med Apixaban Orion ikke kræver rutinemæssig overvågning af eksponeringen, kan en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være nyttig i særlige situationer, hvor viden om eksponering for Apixaban Orion kan være en hjælp til at tage kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

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

Ændringerne observeret hos voksne ved disse koagulationstest ved en given terapeutisk dosis er små og har en høj grad af variabilitet. De anbefales ikke til vurdering af apixabans farmakodynamiske virkning.

I analysen for trombindannelse reducerede apixaban endogent trombinpotentiale, som er en målestok for trombindannelse i humant plasma.

Anti-faktor Xa (FXa)-analyse

Apixaban udviser også anti-FXa-aktivitet (AXA), afspejlet ved reduktion i FXa enzymaktiviteten i adskillige kommercielle anti-FXa-prøvesæt. Resultaterne var imidlertid forskellige for de forskellige prøvesæt. Der foreligger kun data fra kliniske studier for Rotachrom® Heparin kromogen analysen. AXA viser en tæt

direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen af apixaban, som når de maksimale værdier på tidspunktet for apixabans maksimale plasmakoncentrationer. Sammenhængen mellem apixabans plasmakoncentration og AXA er tilnærmelsesvis lineær over et bredt dosisinterval af apixaban.

Tabel 3 viser den forventede eksponering ved *steady state* og anti-FXa-aktivitet for hver indikation hos voksne. Hos patienter, der tager apixaban til forebyggelse af VTE efter hofte- og knæalloplastik, viser resultaterne et udsving på mindre end 1,6 gange mellem højeste og laveste serumkoncentration. Hos patienter med 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 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 3

Forventet eksponering ved <i>steady state</i> og anti-faktor Xa-aktivitet hos voksne				
	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban AXA max (IE/ml)	Apixaban AXA min (IE/ml)
	Median [5., 95. percentil]			
Forebyggelse af VTE: elektiv hofte- eller knæalloplastik				
2,5 mg 2 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 2 gange dagligt*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 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				
2,5 mg 2 gange dagligt	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 gange dagligt	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 gange dagligt	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*Dosisjusteret population baseret på mindst 2 af 3 dosisreduktionskriterier, som anført i figur 2.

Pædiatrisk population

Studier af apixaban hos pædiatriske patienter anvendte STA® Liquid Anti-Xa-apixaban-analysen. Resultater fra disse studier indikerer, at det lineære forhold mellem apixaban-koncentration og AXA stemmer overens med det tidligere dokumenterede forhold hos voksne. Dette understøtter apixabans dokumenterede

virkningsmekanisme som en selektiv hæmmer af FXa. Tabel 4 viser den forventede eksponering ved *steady state* og AXA for hver indikation hos pædiatrisk population.

Tabel 4

Forventet eksponering ved <i>steady state</i> og anti-Factor Xa-aktivitet hos den pædiatriske population				
	Apixaban C _{maxss} (ng/ml)	Apixaban C _{minss} (ng/ml)	Apixaban AXA max (IE/ml)	Apixaban AXA min (IE/ml)
Geometrisk gennemsnit [%CV]				
Vægtgrupperne 9 til ≥ 35 kg i studiet CV185155				
De eksponeringer, der blev opnået under anvendelse af doseringsregimet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik 2,5 mg 2 gange dagligt	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
Vægtgrupperne 6 til ≥ 35 kg i studiet CV185362				
De eksponeringer, der blev opnået under anvendelse af doseringsregimet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som fik 5 mg 2 gange dagligt	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
Vægtgrupperne 6 til ≥ 35 kg i studiet CV185325				
De eksponeringer, der blev opnået under anvendelse af doseringsregimet til pædiatriske patienter, var sammenlignelige med dem, der blev set hos voksne, som	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]

fik 5 mg 2 gange dagligt				
-----------------------------	--	--	--	--

Referencer

1. Orion Corporation. Apixaban Orion® 2,5 mg filmovertrukne tabletter, Produktresumé. Kan ses på www.produktresume.dk.
2. Orion Corporation. Apixaban Orion® 5 mg filmovertrukne tabletter, Produktresumé. Kan ses på www.produktresume.dk
3. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau, JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. 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.

PATIENTKORT

Apixaban Orion (apixaban)

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

DU SKAL UDFYLDE DISSE FELTER ELLER BEDE LÆGEN OM AT GØRE DET

Navn: _____
Fødselsdato: _____
Indikation: _____
Vægt: _____
Dosis: _____ mg to gange dagligt
Lægens navn: _____
Lægens telefonnummer: _____

OPLYSNINGER TIL PATIENTEN/OMSORGSPERSONER

- Tage/give Apixaban Orion regelmæssigt som anvist. Hvis du har glemt en morgendosis, skal du tage/give den så snart du kommer i tanke om det og eventuelt tage/give den sammen med din aftendosis. Hvis du har glemt en aftendosis, må du kun tage/give den samme aften. Du må ikke tage/give to doser næste morgen, men skal i stedet fortsætte behandlingen som normalt næste dag med en dosis to gange dagligt som anbefalet.
- Stop ikke med at tage/give Apixaban Orion uden først at tale med lægen, da du/patienten har risiko for at få et slagtilfælde/en blodprop eller få andre komplikationer.
- Apixaban Orion hjælper med at fortynde dit blod. Dette kan imidlertid øge risikoen for blødninger.
- Tegn og symptomer på blødning omfatter blå mærker eller blødning under huden, tøjrefarvet afføring, blod i urinen, næseblod, svimmelhed, træthed, bleghed eller svaghedsfølelse, pludselig kraftig hovedpine, ophostning eller opkastning af blod.
- Hvis blødningen ikke holder op af sig selv, **skal du straks søge lægehjælp**.
- Hvis du/patienten skal opereres eller have foretaget andre indgreb, skal du fortælle lægen, at du/patienten tager Apixaban Orion.

Du, barnet eller omsorgspersonen skal altid have dette kort på dig/sig.

Vis kortet til apotekspersonalet, tandlægen eller til andre sundhedspersoner inden behandling.

OPLYSNINGER TIL SUNDHEDSPERSONALET

- Apixaban Orion (apixaban) er et oralt antikoagulant, der virker ved direkte selektiv hæmning af faktor Xa.
- Apixaban Orion kan øge risikoen for blødning. I tilfælde af større blødninger, skal det straks seponeres.
- Behandling med Apixaban Orion kræver ikke rutinemæssig monitorering 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) koagulationstest frarådes) – se produktresuméet.
- Et middel til at reversere anti-faktor Xa-aktiviteten af apixaban er tilgængeligt til voksne. Dette stofs sikkerhed og virkning er dog ikke klarlagt hos pædiatriske patienter (se produktresuméet for andexanet alfa).