behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Apixaban verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

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

Beachten Sie bitte auch die Fachinformationen zu Apixaban.

Apixaban

Bei Nennung der Darreichungsform wird zur besseren Übersichtlichkeit an einigen Stellen im Leitfaden anstelle des Begriffs „Filmtablette“ die allgemeine Angabe „Tablette“ verwendet.
Die Darstellung der Tablette in diesem Leitfaden ist schematisch. Die Größe, Form, Farbe und Prägung der Filmtabletten können unterschiedlich sein.

Inhaltsverzeichnis

1 Patientenkarte zur sicheren Anwendung ... 3
2 Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren ... 3
2.1 Dosierung und Art der Anwendung ... 3
2.2 Dosisanpassung ... 4
2.3 Vergessene Einnahme ... 4
2.4 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ... 4
2.5 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ... 5
2.6 Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen ... 5
2.7 Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen ... 5
3 Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ... 6
3.1 Dosierung und Art der Anwendung ... 6
3.2 Vergessene Einnahme ... 7
3.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ... 7
3.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ... 7
3.5 Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen ... 7
3.6 Patienten mit aktiver Krebserkrankung ... 7
4 Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen ... 8
4.1 Dosierung und Art der Anwendung ... 8
4.2 Vergessene Einnahme ... 8
4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ... 8
4.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ... 9
5 Hinweise für alle Indikationen ... 9
5.1 Umstellung auf und von Apixaban ... 9
5.2 Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko ... 10
5.3 Operationen und invasive Eingriffe ... 12
5.4 Vorübergehende Unterbrechung der Therapie ... 12
5.5 Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion ... 13
5.6 Vorgehen bei Überdosierung und Blutungen ... 13
5.7 Einsatz von Blutgerinnungstests ... 14
Literaturverzeichnis ... 16

1 Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Jeder Patient, dem Apixaban 2,5 mg oder 5 mg verordnet wird, muss eine Patientenkarte erhalten. Klären Sie den Patienten über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulanzien auf. Die Patientenkarte befindet sich zusammen mit der Packungsbeilage in jeder Packung Apixaban 2,5 mg Filmtabletten und Apixaban 5 mg Filmtabletten.

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

Die Patientenkarte dient dazu, Angehörige von Gesundheitsberufen über die Therapie des Patienten mit Antikoagulanzien zu informieren und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall.

Der Patient muss angewiesen werden, die Patientenkarte ständig bei sich zu tragen und jedem Angehörigen eines Gesundheitsberufes zu zeigen. Der Patient sollte auch daran erinnert werden, seinen behandelnden Arzt über die Einnahme von Apixaban zu informieren, wenn eine Operation oder ein invasiver Eingriff durchgeführt werden muss.

2 Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren[1, 2]

Risikofaktoren für Schlaganfälle bei Patienten mit NVAF beinhalten Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).

2.1 Dosierung und Art der Anwendung

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

Morgens	Abends
5 mg Apixaban 5 mg	5 mg Apixaban 5 mg

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

[1] (Fachinformation, Apixaban 2,5 mg Filmtabletten aktuelle Fassung)
[2] (Fachinformation, Apixaban 5 mg Filmtabletten aktuelle Fassung)

2.2 Dosisanpassung

Bei Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- Alter ≥ 80 Jahre
- Körpergewicht ≤ 60 kg oder
- Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l)

ist die empfohlene orale Dosis von Apixaban 2 x täglich 2,5 mg.

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

Bewertungsmerkmale für eine Dosierung von Apixaban 2,5 mg, 2x täglich		
Alter ≥ 80 Jahre Körpergewicht ≤ 60 kg Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l)	Mindestens 2 Kriterien →	2,5 mg Apixaban 2,5 mg, 2 x täglich
Schwere Nierenfunktionsstörung CrCL 15-29 ml/min)	→	2,5 mg Apixaban 2,5 mg, 2 x täglich

2.3 Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Apixaban sofort einnehmen und danach mit der 2 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

2.4 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	5 mg, 2 x täglich Keine Dosisanpassung erforderlich, außer bei Patienten, die mindestens 2 der Kriterien für eine Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich (Alter, Körpergewicht und/oder Serumkreatinin) erfüllen (*siehe Abschnitt Dosisanpassung*)

2.5 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2 x ULN (Upper Limit of Normal) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

2.6 Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen

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

2.7 Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Apixaban kann bei NVAF-Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, begonnen oder fortgesetzt werden.

Bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzien behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhofthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z. B. transösophageale Echokardiographie (TEE) oder Computertomographie (CT)) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen Leitlinien. Wenn bei einem Patienten ein vorbestehender intrakardialer Thrombus festgestellt wurde, sollte vor der Kardioversion entsprechend bestehender medizinischer Leitlinien vorgegangen werden.

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

Bei allen Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, sollte vor der Kardioversion eine Bestätigung verlangt werden, dass der Patient Apixaban wie verschrieben eingenommen hat. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sind die gängigen Leitlinien zur Antikoagulanzientherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

3 Anwendungsgebiet: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen[1, 2]

3.1 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2 x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2 x täglich 5 mg. Apixaban Filmtabletten sollten **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen.

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

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2 x täglich 2,5 mg.

Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2 x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung (mit entweder 2 x täglich Apixaban 5 mg oder einem anderen Antikoagulanz) begonnen werden.

Dosierungsschema	Morgens	Abends	Tagesdosis
Behandlung einer TVT oder LE (mindestens 3 Monate)			
Tag 1-7 10 mg 2 x täglich	5 mg 5 mg Apixaban 5 mg Apixaban 5 mg	5 mg 5 mg Apixaban 5 mg Apixaban 5 mg	20 mg
Ab Tag 8 5 mg 2 x täglich	5 mg Apixaban 5 mg	5 mg Apixaban 5 mg	10 mg
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE			
2,5 mg 2 x täglich	2,5 mg Apixaban 2,5 mg	2,5 mg Apixaban 2,5 mg	5 mg

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individuell festgelegt werden.

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

3.2 Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Apixaban sofort einnehmen und danach mit der 2 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

3.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Mit Vorsicht anwenden
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich

3.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2 x ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollten Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

3.5 Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen

Apixaban wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen.

3.6 Patienten mit aktiver Krebserkrankung

Patienten mit aktiver Krebserkrankung können ein hohes Risiko sowohl für venöse Thromboembolien als auch für Blutungen haben. Wenn Apixaban zur Behandlung von TVT oder LE bei Krebspatienten in Erwägung gezogen wird, sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen das Risiko erfolgen.

4 Anwendungsgebiet: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen[1, 2]

4.1 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene orale Dosis Apixaban ist 2,5 mg, 2 x täglich. Apixaban Filmtabletten sollten **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen. Die erste Gabe sollte 12 bis 24 Stunden nach der Operation erfolgen.

Ärzte sollten bei der Entscheidung über den Anwendungszeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters den möglichen Nutzen einer früheren Antikoagulation zur Prophylaxe venöser Thromboembolien gegen das Risiko postoperativer Blutungen abwägen.

Bei Patienten mit einer **Hüftgelenksersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **32 bis 38 Tage**.
Bei Patienten mit einer **Kniegelenksersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **10 bis 14 Tage**.

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

4.2 Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Apixaban sofort einnehmen und danach mit der 2 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min)	Mit Vorsicht anwenden
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich

4.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2 x ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollten Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

5 Hinweise für alle Indikationen

5.1 Umstellung auf und von Apixaban[1, 2]

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzien auf Apixaban (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen. Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

Umstellung von Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Apixaban

Bei Umstellung von einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Apixaban sollte die Therapie mit Warfarin oder anderen VKA beendet werden. Die Behandlung mit Apixaban kann beginnen, sobald der International Normalized Ratio- (INR-) Wert < 2,0 ist.

Beendigung der Therapie mit Warfarin oder anderen VKA
↓
Regelmäßige Kontrolle der INR, bis der INR-Wert < 2,0 ist
↓
Beginn der Behandlung mit Apixaban 2 x täglich

Umstellung von Apixaban auf VKA-Therapie

Bei Patienten, die von Apixaban auf eine VKA-Therapie umgestellt werden, sollte Apixaban mindestens für die ersten 2 Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach 2 Tagen gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban und VKA sollte der INR-Wert vor der nächsten Apixaban-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert ≥ 2,0 ist.

5.2 Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko[1, 2]

Einige Untergruppen von Patienten haben ein erhöhtes Blutungsrisiko und sollten **sorgfältig** auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen **überwacht** werden. Apixaban ist bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko **mit Vorsicht anzuwenden**. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit Apixaban **abgebrochen** werden.

Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden	
Dies umfasst • akute, klinisch relevante Blutung • Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind • akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen • maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko • kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen • kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen • kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen • bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien	Die Anwendung von Apixaban ist in diesen Fällen **kontraindiziert**.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen	
Antikoagulanzien • unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (z. B. Enoxaparin, Dalteparin), Heparinderivate z. B. Fondaparinux • orale Antikoagulanzien z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran	Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und anderen Antikoagulanzien **kontraindiziert**, außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird.
Thrombozytenaggregationshemmer, SSRIs/ SNRIs, NSARs und Thrombolytika	Die gleichzeitige Einnahme von Apixaban und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko. Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder $P2Y_{12}$-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel) mit Vorsicht eingesetzt werden.

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

Faktoren, die die Apixaban-Exposition oder Apixaban-Plasmaspiegel erhöhen können	
Eingeschränkte Nierenfunktion	*siehe Empfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Abschnitt "Dosierung" für die jeweilige Indikation:* • Die Anwendung wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer CrCl < 15ml/min oder für Patienten unter Dialyse. • Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. **Patienten mit NVAF** • Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 29 ml/min) sollten die niedrigere Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten. • Patienten mit Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l) und gleichzeitig Alter ≥ 80 Jahre oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg sollten die niedrigere Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten.
Ältere Patienten	• Keine Dosisanpassung erforderlich **Patienten mit NVAF** • Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit anderen Faktoren
Niedriges Körpergewicht ≤ 60 kg	• Keine Dosisanpassung erforderlich **Patienten mit NVAF** • Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit anderen Faktoren
Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp	• Die Anwendung von Apixaban wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung u. a. mit Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten.
Gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden	• Keine Dosisanpassung von Apixaban ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von z. B. Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen und Verapamil.

Faktoren, die die Apixaban-Exposition oder Apixaban-Plasmaspiegel erniedrigen können	
Gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp	• Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50 % führen. Apixaban sollte nur mit entsprechender Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden. **Behandlung von TVT oder LE** • Apixaban wird **nicht** empfohlen.

5.3 Operationen und invasive Eingriffe[1, 2, 3]

Apixaban sollte vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit Blutungsrisiko (Ausnahme: Kardioversion oder Katheter-Ablation) abgesetzt werden (*siehe nachfolgende Tabelle*).

Wenn die Operation bzw. der invasive Eingriff nicht verschoben werden kann, sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abgewogen werden.

Wenn ein Patient, der mit Apixaban behandelt wird, sich einem elektiven Eingriff wie einer Operation oder einem invasiven Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen muss, sollte Apixaban frühzeitig genug abgesetzt werden, um das Risiko einer durch die Antikoagulation verursachten Blutung zu reduzieren. Die Halbwertszeit von Apixaban ist etwa 12 Stunden. Da Apixaban ein reversibler Faktor Xa-Inhibitor ist, sollte die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban innerhalb von 24 – 48 Stunden nach der letzten Dosis abklingen.

Absetzen von Apixaban vor geplanten Operationen / invasiven Eingriffen	
niedriges Blutungsrisiko (schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht durch mechanische Hämostase zu kontrollieren ist)	mindestens **24 Stunden** vor einer geplanten Operation oder einem invasiven Eingriff
mittleres bis hohes Blutungsrisiko (schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist)	mindestens **48 Stunden** vor einer geplanten Operation oder einem invasiven Eingriff

5.4 Vorübergehende Unterbrechung der Therapie[1, 2]

Das Absetzen von Antikoagulanzien, einschließlich Apixaban, wegen aktiver Blutungen, geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen erhöht das Thrombose-Risiko der Patienten. Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Wenn die Therapie mit Apixaban begründet unterbrochen werden muss, sollte sie unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

[3] (Haemostasis 2011)

5.5 Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion[1]

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen **mindestens 5 Stunden** vor der ersten Dosis von Apixaban entfernt werden.

Anleitung zur Anwendung von Apixaban bei Patienten mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern

Es gibt keine klinische Erfahrung bei der Anwendung von Apixaban bei intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern. Falls eine Notwendigkeit besteht, sollte basierend auf den pharmakokinetischen Daten von Apixaban zwischen der letzten Dosis Apixaban und der Katheterentfernung ein Zeitraum von **20 – 30 Stunden** (d. h. 2 x Halbwertszeit) liegen und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von Apixaban kann **frühestens 5 Stunden** nach der Entfernung des Katheters erfolgen. Wie bei allen Antikoagulanzien ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z. B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, sind eine sofortige Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich.

2,5 mg	Letzte Tablette vor der Entfernung des intrathekalen oder epiduralen Verweilkatheters
↓	
Warten Sie 20 – 30 Stunden	
↓	
Entfernen Sie den Katheter	
↓	
Warten Sie mindestens 5 Stunden	
↓	
2,5 mg	Erste Tablette nach der Entfernung des Katheters

5.6 Vorgehen bei Überdosierung und Blutungen[1, 2]

Eine Überdosierung mit Apixaban kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Im Falle von Blutungskomplikationen muss die Behandlung abgebrochen und die Ursache der Blutung bestimmt werden. Die Einleitung einer geeigneten Therapie, z. B. chirurgische Blutstillung, Transfusion von gefrorenem Frischplasma oder Verabreichung eines Arzneimittels zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern, ist in Erwägung zu ziehen.

In kontrollierten klinischen Studien hatte oral verabreichtes Apixaban in Dosen bis zu 50 mg täglich über 3 bis 7 Tage (25 mg 2 x täglich über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen.

Bei gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg Apixaban die mittlere AUC um 50 % bzw. um 27 % und hatte keinen Einfluss auf die C_{max}. Die mittlere Halbwertszeit wurde von 13,4 Stunden, wenn Apixaban allein eingenommen wurde, auf 5,3 bzw. 4,9 Stunden reduziert, wenn Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Apixaban gegeben wurde. Daher könnte die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Apixaban-Überdosierung oder versehentlichen Einnahme sinnvoll sein.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern zur Verfügung. Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungs-Assay, war in gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

Bei schweren Blutungen sollte, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden.

Hämodialyse verringerte die Apixaban-AUC um 14 % bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Apixaban. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Apixaban-Überdosis ist.

5.7 Einsatz von Blutgerinnungstests[1, 2]

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor Xa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z. B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen.

Prothrombinzeit (PT), INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Unter den zu erwartenden therapeutischen Dosen sind die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Sie werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Auswirkungen von Apixaban empfohlen. Im Thrombinbildungs-Assay reduzierte Apixaban das endogene Thrombinpotential, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma.

Anti-FXa-Tests

Die Anti-FXa-Aktivität durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor Xa-Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-FXa-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Daten aus klinischen Studien liegen nur für den chromogenen Rotachrom-Heparin-Test vor. Die Anti-FXa-Aktivität steht in enger direkter linearer Beziehung zur Plasmakonzentration von Apixaban und erreicht zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentrationen

von Apixaban maximale Werte. Die Beziehung zwischen der Apixaban-Plasmakonzentration und der Anti-FXa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear.

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen in der Tabelle unten dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban zur VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,6-Fache. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-Fache. Bei Patienten, die Apixaban zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache.

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

	Apixaban C_{max} (ng/ml)	**Apixaban C_{min} (ng/ml)**	**Apixaban maximale Anti-Faktor Xa-Aktivität (IE/ml)**	**Apixaban minimale Anti-Faktor Xa-Aktivität (IE/ml)**
	Median [5/95 Perzentile]			
VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen				
2,5 mg 2 x täglich	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien: NVAF				
2,5 mg 2 x täglich*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 x täglich	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)				
2,5 mg 2 x täglich	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 x täglich	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 x täglich	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

Literaturverzeichnis

Fachinformation. aktuelle Fassung. *Apixaban 2,5 mg Filmtabletten.*

Fachinformation. aktuelle Fassung. *Apixaban 5 mg Filmtabletten.*

Haemostasis, Working Group on perioperative haemostasis and French Study Group on thrombosis and haemostasis. 2011. „Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors.“ *Archives of Cardiovascular Disease* 104: 669-676.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
http://www.bfarm.de

oder dem pharmazeutischen Unternehmen (siehe Fach- und Gebrauchsinformation) anzuzeigen.