

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, runde Tabletten mit der Prägung 893 auf der einen und 2½ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II).

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Prophylaxe von VTE (VTEp) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Die empfohlene orale Dosis Apixaban ist 2,5 mg, 2 x täglich. 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 post-operativer Blutungen abwägen.

#### *Bei Patienten mit einer Hüftgelenkersatzoperation*

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32 bis 38 Tage.

#### *Bei Patienten mit einer Kniegelenkersatzoperation*

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10 bis 14 Tage.

#### Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf)

Die empfohlene orale Dosis Apixaban ist 5 mg, 2 x täglich eingenommen.

#### Dosisanpassung

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens 2 der folgenden Kriterien (Alter  $\geq 80$  Jahre, Körpergewicht  $\leq 60$  kg oder Serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 Micromol/l)) ist die empfohlene orale Dosis von Apixaban 2,5 mg, 2 x täglich.

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

#### Behandlung von TVT und Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2x täglich 5 mg. Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2x täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung (mit entweder 2x täglich Apixaban 5 mg, oder einem anderen Antikoagulans) begonnen werden (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 5.1).

Tabelle 1:

|                                                                                                       | Dosierungsschema                         | Maximale Tagesdosis |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
| Behandlung einer TVT oder LE                                                                          | 10 mg, 2 x täglich für die ersten 7 Tage | 20 mg               |
|                                                                                                       | gefolgt von 5 mg, 2 x täglich            | 10 mg               |
| Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung der TVT oder LE | 2,5 mg, 2 x täglich                      | 5 mg                |

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Vergessene Einnahme

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

#### Umstellung

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Eliquis (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

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

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

#### Umstellung von Eliquis auf VKA-Therapie

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Empfehlungen:

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
- in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAf ist bei Patienten mit Serum-Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem  $\geq 80$  Jahre alt sind oder ein Körpergewicht  $\leq 60$  kg haben, eine Dosisreduktion notwendig und oben beschrieben. Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) gelten die folgenden Empfehlungen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2):

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet) sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.
- in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAf sollten Patienten die niedrigere Dosis von 2x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten.

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min oder für dialysepflichtige Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Eliquis ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) kann es mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST)  $> 2$ -Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal; ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten  $\geq 1,5 \times$  ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Eliquis bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Eliquis sollten die Leberwerte bestimmt werden.

### Körpergewicht

VTEp und VTet - Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

NVAf - Keine Dosisanpassung erforderlich solange die Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllt sind (siehe *Dosisanpassung* am Anfang des Abschnittes 4.2).

### Geschlecht

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Ältere Patienten

VTep und VTet - Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

NVAF - Keine Dosisanpassung erforderlich solange die Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllt sind (siehe *Dosisanpassung* am Anfang des Abschnittes 4.2).

### Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen (NVAF)

Patienten können Apixaban während einer Katheter-Ablation weiter einnehmen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4. und 4.5).

### 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 Antikoagulanzen 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 Richtlinien.

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Apixaban behandelt wurden, sollten 5 mg zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion gegeben werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitt 5.1). Das Dosisschema sollte reduziert werden auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen), wenn der Patient für eine Dosisreduktion in Frage kommt (siehe hierzu die Abschnitte *Dosisreduktion* und *Nierenfunktionsstörung* oben).

Wenn eine Kardioversion erforderlich ist, bevor 5 Dosen Apixaban verabreicht werden können, sollte eine Aufsättigungsdosis von 10 mg eingenommen werden, gefolgt von 5 mg zweimal täglich. Das Dosierungsschema sollte auf eine 5 mg-Aufsättigungsdosis gefolgt von 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden, wenn der Patient die Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt (siehe oben, Abschnitte *Dosisreduktion* und *Nierenfunktionsstörung*). Die Gabe der Aufsättigungsdosis sollte mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

Für alle 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 Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

#### Zum Einnehmen

Eliquis sollte mit Wasser und kann unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5% Dextrose in Wasser (D5W) oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Alternativ können die Eliquis Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder D5W gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zerstoßene Eliquis Tabletten sind in Wasser, D5W, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2).
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst 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 gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen müssen Patienten, die mit Eliquis behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden. Es wird empfohlen, es bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit Eliquis abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban steht zur Verfügung.

##### Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Auf Grund des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung mit anderen Antikoagulanzen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Einnahme von Eliquis und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), einschließlich Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Nach einem chirurgischen Eingriff wird die Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Eliquis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Erkrankungen, für die eine einfache oder duale Plättchenhemmung angezeigt ist, sollte vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung mit Eliquis eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte die gleichzeitige Anwendung von ASS das Risiko einer größeren Blutung unter Apixaban von 1,8% pro Jahr auf 3,4% pro Jahr und das Blutungsrisiko unter Warfarin von 2,7% pro Jahr auf 4,6% pro Jahr. In dieser Studie war nur eine begrenzte Anzahl von Patienten (2,1%) unter gleichzeitiger dualer Plättchenhemmung.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit hohem Risiko nach akutem Koronarsyndrom (gekennzeichnet durch mehrere kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten), die ASS oder ASS+Clopidogrel erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg des Risikos für größere Blutungen (gemäß Klassifikation der ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis) für Apixaban (5,13% pro Jahr) vs. Placebo (2,04% pro Jahr) beobachtet.

#### Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, vor.

#### Patienten mit künstlichen Herzklappen

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

#### Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen (DOACs) einschließlich Apixaban werden nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

#### Operationen und invasive Eingriffe

Eliquis sollte mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist.

Eliquis sollte mindestens 24 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist.

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.

Die Therapie mit Eliquis sollte, unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase, nach dem invasiven Eingriff bzw. der Operation so bald wie möglich wieder aufgenommen werden (zu Kardioversion siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die sich einer Katheter-Ablation wegen Vorhofflimmern unterziehen, muss die Behandlung mit Eliquis nicht unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

#### Vorübergehende Unterbrechung der Therapie

Das Absetzen von Antikoagulanzen, einschließlich Eliquis, 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 Eliquis begründet unterbrochen werden muss, sollte sie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

#### Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe gegen thromboembolische Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine

langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Das Risiko für solche Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder die gleichzeitige Anwendung von anderen, auf die Hämostase wirkenden Arzneimitteln erhöht werden. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen mindestens 5 Stunden vor der ersten Dosis von Eliquis entfernt werden. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunktion erhöht werden. 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, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuraxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzen zur Thromboseprophylaxe erhalten sollen, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.

Es gibt keine klinische Erfahrung bei der Anwendung von Apixaban mit 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 neuen Antikoagulanzen ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

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

Eliquis wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfractioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

#### Patienten mit aktiver Krebserkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der Behandlung von TVT, der Behandlung von LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET) bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung wurde nicht untersucht.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Begrenzte klinische Daten deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) erhöht ist, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Daher sollte Eliquis in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET) bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

In der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAf, sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) und Patienten mit Serum-Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem  $\geq 80$  Jahre alt sind oder ein Körpergewicht  $\leq 60$  kg haben, die niedrigere Dosis von 2x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min oder für dialysepflichtige Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Ältere Patienten

Höheres Alter kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 5.2).

Auch die Kombination von Eliquis mit ASS sollte bei älteren Patienten aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

### Körpergewicht

Ein geringes Körpergewicht (< 60 kg) kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 5.2).

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eliquis ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) sollte es mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST > 2 x ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten  $\geq 1,5$  x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Eliquis bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Eliquis sollten die Leberwerte bestimmt werden.

### Wechselwirkung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp)

Die Anwendung von Eliquis wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp erhalten, wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir). Diese Arzneimittel können die Apixaban-Exposition in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban-Exposition erhöhen (z.B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das 2-Fache oder stärker erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

### Wechselwirkung mit Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Eliquis 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. In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern wurden eine verringerte Wirksamkeit und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die Apixaban gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur Apixaban erhielten, beobachtet.

Für Patienten, die gleichzeitig mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, gelten die folgenden Empfehlungen (siehe auch Abschnitt 4.5):

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden;

- für die Behandlung von TVT und die Behandlung von LE sollte Apixaban nicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann.

### Operationen nach Hüftfraktur

Apixaban wurde nicht in klinischen Studien zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben, untersucht. Daher wird die Anwendung von Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Laborparameter

Gerinnungstests [z.B. Prothrombinzeit (PT), INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)] werden wie erwartet durch den Wirkmechanismus von Apixaban beeinflusst. Die bei diesen Gerinnungstests beobachteten Veränderungen bei der erwarteten therapeutischen Dosis sind gering und zeigen einen hohen Grad an Variabilität (siehe Abschnitt 5.1).

#### Informationen über sonstige Bestandteile

Eliquis enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 2-Fache und der mittleren  $C_{max}$  um das 1,6-Fache.

Die Anwendung von Eliquis wird bei Patienten mit gleichzeitiger systemischer Therapie mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp, wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden (z.B. Diltiazem, Naproxen, Clarithromycin, Amiodaron, Verapamil, Quinidin), ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentration von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. Es ist keine Dosisanpassung von Apixaban nötig, wenn es zusammen mit Wirkstoffen verabreicht wird, die keine starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind. So führte Diltiazem (360 mg einmal täglich), das als mäßiger CYP3A4- und als schwacher P-gp-Inhibitor gilt, zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,4-Fache und zu einer Erhöhung der  $C_{max}$  um das 1,3-Fache. Naproxen (500 mg, Einmaldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,5-Fache bzw. zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{max}$  um das 1,6-Fache. Clarithromycin (500 mg, zweimal täglich), ein Inhibitor von P-gp und ein starker Inhibitor von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,6 Fache und zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{max}$  um das 1,3 Fache.

#### Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Verminderung der mittleren Apixaban-AUC um 54% und der mittleren Apixaban- $C_{max}$  um 42%. Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit anderen starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann ebenfalls zu reduzierten Plasmakonzentrationen von Apixaban führen. Während der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Arzneimitteln ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, dennoch sollte Apixaban in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nur mit Vorsicht gleichzeitig mit systemischen starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp eingesetzt werden.

Apixaban wird nicht empfohlen für die Behandlung von TVT und LE bei Patienten, die gleichzeitig systemisch mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI/SNRI und NSARs

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Nach gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin (40 mg als Einzeldosis) mit Apixaban (5 mg als Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die anti-Faktor Xa-Aktivität beobachtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und 325 mg ASS einmal täglich wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit Clopidogrel (75 mg einmal täglich) oder mit der Kombination von Clopidogrel 75 mg und ASS (162 mg einmal täglich) oder mit Prasugrel (60 mg gefolgt von 10 mg einmal täglich) in Phase I-Studien zeigte sich keine relevante Verlängerung der Blutungszeit oder weitergehende Inhibition der Thrombozytenaggregation im Vergleich zu einer Anwendung von Thrombozytenhemmern ohne Apixaban. Änderungen in Gerinnungstests (PT, INR und aPTT) waren konsistent mit den Effekten von Apixaban allein.

Naproxen (500 mg), ein Inhibitor von P-gp, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,5-Fache und der  $C_{\max}$  um das 1,6-Fache. Entsprechende Erhöhungen bei Gerinnungstests wurden für Apixaban beobachtet. Es wurden keine veränderte Auswirkung von Naproxen auf die Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregation und keine klinisch relevante Erhöhung der Blutungszeit nach gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Naproxen beobachtet.

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. Eliquis sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI oder NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure) mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen. In einer klinischen Studie an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde ein signifikanter Anstieg des Blutungsrisikos bei einer Dreifachkombination von Apixaban, ASS und Clopidogrel berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die zu schweren Blutungen führen können, werden nicht zur gleichzeitigen Gabe mit Eliquis empfohlen, z.B. Thrombolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Thienopyridine (z.B. Clopidogrel), Dipyridamol, Dextran und Sulfipyrazon.

#### Andere Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Atenolol oder Famotidin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von 10 mg Apixaban und 100 mg Atenolol hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Apixaban. Nach der gleichzeitigen Gabe der beiden Arzneimittel war die AUC bzw. die  $C_{\max}$  von Apixaban um 15% bzw. um 18% niedriger als bei alleiniger Verabreichung. Die Gabe von 10 mg Apixaban gemeinsam mit 40 mg Famotidin hatte keinen Einfluss auf die AUC oder die  $C_{\max}$  von Apixaban.

#### Wirkung von Apixaban auf andere Arzneimittel

*In-vitro*-Studien mit Apixaban zeigten bei Konzentrationen, die signifikant höher sind als die bei Patienten beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen, keine Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ). Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu  $20 \mu M$ . Es ist daher nicht zu erwarten, dass Apixaban die metabolische Elimination von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, verändert. Apixaban ist kein signifikanter Inhibitor von P-gp.

In Studien bei gesunden Probanden bewirkte Apixaban keine wesentliche Änderung der Pharmakokinetik von Digoxin, Naproxen oder Atenolol, wie nachstehend beschrieben.

#### *Digoxin*

Die gleichzeitige Gabe von Apixaban (20 mg einmal täglich) und Digoxin (0,25 mg einmal täglich), einem Substrat von P-gp, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die  $C_{\max}$  von Digoxin. Folglich hemmt Apixaban nicht den P-gp vermittelten Substrattransport.

#### *Naproxen*

Die gleichzeitige Gabe von Einzeldosen von Apixaban (10 mg) und Naproxen (500 mg), einem häufig eingesetzten NSAR, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die  $C_{\max}$  von Naproxen.

#### Atenolol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von Apixaban (10 mg) und Atenolol (100 mg), einem häufig eingesetzten Betablocker, bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Atenolol.

#### Aktivkohle

Die Gabe von Aktivkohle reduziert die Exposition mit Apixaban (siehe Abschnitt 4.9).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht. In der Milch bei Ratten wurde ein hohes Verhältnis zwischen der Konzentration in der Milch und der Plasmakonzentration in den Muttertieren ( $C_{\max}$  ca. 8, AUC ca. 30) festgestellt, möglicherweise aufgrund eines aktiven Transportes in die Milch. Ein Risiko für Neugeborene und Kinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Apixaban verzichtet werden soll / die Behandlung mit Apixaban zu unterbrechen ist.

#### Fertilität

Tierstudien mit Apixaban haben keine Auswirkung auf die Fertilität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eliquis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Apixaban wurde in 7 Phase III Studien mit mehr als 21.000 Patienten untersucht: über 5.000 Patienten in VTEp-Studien, über 11.000 Patienten in NVAf-Studien und über 4.000 Patienten in VTet-Studien. Die mittlere Exposition betrug dabei 20 Tage (VTEp), 1,7 Jahre (NVAf) bzw. 221 Tage (VTet) (siehe Abschnitt 5.1).

Häufige Nebenwirkungen waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome (siehe Tabelle 2 für die Nebenwirkungsprofile und Häufigkeiten nach Indikation).

In den VTEp-Studien traten bei insgesamt 11% der mit 2x täglich 2,5 mg Apixaban behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, betrug 10% in den Apixaban-Enoxaparin-Vergleichsstudien.

In den beiden NVAf-Studien betrug die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, 24,3% (Studie Apixaban vs.

Warfarin) und 9,6% (Studie Apixaban vs. Acetylsalicylsäure). In der Apixaban-Warfarin-Vergleichsstudie betrug die Inzidenz schwerer (gem. ISTH-Kriterien) gastrointestinaler Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts und Rektalblutungen) 0,76%/Jahr in der Apixaban-Gruppe. Die Inzidenz schwerer (gem. ISTH-Kriterien) Blutungen am Auge betrug 0,18%/Jahr in der Apixaban-Gruppe.

In den VTET-Studien betrug die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, 15,6% (Studie Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin) und 13,3% (Studie Apixaban vs. Placebo) (siehe Abschnitt 5.1).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen unterteilt in Organsysteme und unter Angabe der Häufigkeit, definiert nach folgenden Kriterien: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) für VTET, NVAf und VTET.

Tabelle 2

| <b>Systemorganklasse</b>                                                    | <b>Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp)</b> | <b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAf)</b> | <b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>                         |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Anämie                                                                      | Häufig                                                                                                               | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Thrombozytopenie                                                            | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Häufig                                                                                |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                                        |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion | Selten                                                                                                               | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| Pruritus                                                                    | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich*                                                                         |
| <i>Erkrankung des Nervensystems</i>                                         |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Gehirnblutung <sup>†</sup>                                                  | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Selten                                                                                |
| <i>Augenerkrankungen</i>                                                    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)                         | Selten                                                                                                               | Häufig                                                                                                                                              | Gelegentlich                                                                          |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                                                    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Blutungen, Hämatome                                                         | Häufig                                                                                                               | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)            | Gelegentlich                                                                                                         | Häufig                                                                                                                                              | Gelegentlich                                                                          |
| Intraabdominalblutung                                                       | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Nicht bekannt                                                                         |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>           |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Epistaxis                                                                   | Gelegentlich                                                                                                         | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Hämoptyse                                                                   | Selten                                                                                                               | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |

| <b>Systemorganklasse</b>                                                                                                                       | <b>Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp)</b> | <b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAf)</b> | <b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Blutung der Atemwege                                                                                                                           | Nicht bekannt                                                                                                        | Selten                                                                                                                                              | Selten                                                                                |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                                                                                                 |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Übelkeit                                                                                                                                       | Häufig                                                                                                               | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Gastrointestinale Blutung                                                                                                                      | Gelegentlich                                                                                                         | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Hämorrhoidalblutung                                                                                                                            | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| Blutung im Mundraum                                                                                                                            | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Häufig                                                                                |
| Hämatochezie                                                                                                                                   | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| Rektalblutung, Zahnfleischblutung                                                                                                              | Selten                                                                                                               | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Retroperitoneale Blutung                                                                                                                       | Nicht bekannt                                                                                                        | Selten                                                                                                                                              | Nicht bekannt                                                                         |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                                                                                                           |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Asparat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                              | Gelegentlich                                                                                                         | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Erhöhte Alanin-Aminotransferase                                                                                                                | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Häufig                                                                                |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>                                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Hautausschlag                                                                                                                                  | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Häufig                                                                                |
| Alopezie                                                                                                                                       | Selten                                                                                                               | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| <i>Muskel- und Bindegewebserkrankungen</i>                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Muskelblutung                                                                                                                                  | Selten                                                                                                               | Selten                                                                                                                                              | Gelegentlich                                                                          |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                                                                                                    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Hämaturie                                                                                                                                      | Gelegentlich                                                                                                         | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>                                                                                   |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung                                                                                                | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Häufig                                                                                |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>                                                                            |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Blutung an der Applikationsstelle                                                                                                              | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| <i>Untersuchungen</i>                                                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| Okkultes Blut positiv                                                                                                                          | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                       |

| <b>Systemorganklasse</b>                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp)</b> | <b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAf)</b> | <b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Kontusion                                                                                                                                                                                                                                                                      | Häufig                                                                                                               | Häufig                                                                                                                                              | Häufig                                                                                |
| Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung | Gelegentlich                                                                                                         | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |
| Traumatische Blutung                                                                                                                                                                                                                                                           | Nicht bekannt                                                                                                        | Gelegentlich                                                                                                                                        | Gelegentlich                                                                          |

\* Generalisierter Pruritus trat in der Studie CV185057 (Langzeit-VTE-Prophylaxe) nicht auf

† Der Begriff "Hirnblutung" umfasst alle intrakraniellen oder intraspinalen Blutungen (z.B. hämorrhagischer Schlaganfall oder Putamenblutungen, Kleinhirnblutungen, intraventrikuläre oder subdurale Blutungen).

Die Anwendung von Eliquis kann mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder sichtbare Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu einer posthämorrhagischen Anämie führen können. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad können je nach Lokalisation, Stärke oder Ausmaß der Blutung variieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

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 ein Arzneimittel 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 (bid) über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich (qd) 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 Apixaban AUC um 50% bzw. um 27% und hatte keinen Einfluss auf die  $C_{max}$ . Die mittlere Halbwertszeit von Apixaban 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 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 (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Eliquis, 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 Eliquis 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 (end-stage renal disease ESRD) 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. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02

#### Wirkmechanismus

Apixaban ist ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Für diese antithrombotische Aktivität ist Antithrombin III nicht erforderlich. Apixaban hemmt die Aktivität des freien und Blutgerinnsel gebundenen Faktors Xa sowie der Prothrombinase. Apixaban hat keine direkten Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor. Präklinische Studien mit Apixaban in Tiermodellen haben eine antithrombotische Wirksamkeit bei der Vorbeugung arterieller und venöser Thrombosen in Dosierungen gezeigt, unter denen die Hämostase erhalten blieb.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Effekte von Apixaban spiegeln den Wirkmechanismus (FXa-Hemmung) wider. Als Folge der FXa-Hemmung verlängert/erhöht Apixaban Gerinnungsparameter wie die

Prothrombinzeit (PT), die INR und die 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 Wirkungen von Apixaban empfohlen. Im Thrombinbildungs-Assay reduzierte Apixaban das endogene Thrombinpotential, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma.

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 Tabelle 3 dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban zur VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen 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, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache.

| Tabelle 3: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State           |                                      |                                      |                                                        |                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                              | Apixaban<br>C <sub>max</sub> (ng/ml) | Apixaban<br>C <sub>min</sub> (ng/ml) | Apixaban<br>maximale Anti-<br>FXa-Aktivität<br>(IE/ml) | Apixaban<br>minimale Anti-<br>FXa-Aktivität<br>(IE/ml) |
|                                                                                              | Median [5/95 Perzentile]             |                                      |                                                        |                                                        |
| VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen                         |                                      |                                      |                                                        |                                                        |
| 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<br>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 in der ARISTOTLE Studie, für die 2 von 3 Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt waren

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.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Prophylaxe von VTE (VTEp) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperationen

Das klinische Studienprogramm für Apixaban sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban bei der Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei einem weiten Spektrum erwachsener Patienten mit elektiver Hüftgelenks- oder Kniegelenkserersatzoperation zeigen. Insgesamt wurden 8.464 Patienten in zwei für die Zulassung ausschlaggebende, doppelblinde, multinationale Studien randomisiert, in denen 2,5 mg Apixaban oral 2 x täglich (4.236 Patienten) mit 40 mg Enoxaparin einmal täglich (4.228 Patienten) verglichen wurde. Diese Gesamtpopulation umfasste auch 1.262 Patienten (618 in den Apixaban-Armen) im Alter ab 75 Jahren, 1.004 Patienten (499 in den Apixaban-Armen) mit geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg), 1.495 Patienten (743 in den Apixaban-Armen) mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> und 415 Patienten (203 in den Apixaban-Armen) mit mäßiger Niereninsuffizienz.

Die ADVANCE-3-Studie umfasste 5.407 Patienten mit elektiver Hüftgelenkserersatzoperation und die ADVANCE-2-Studie 3.057 Patienten mit elektiver Kniegelenkserersatzoperation. Die Patienten erhielten entweder Apixaban 2,5 mg oral 2 x täglich (p.o. bid) oder Enoxaparin 40 mg subkutan einmal täglich (s.c. qd). Die erste Dosis Apixaban wurde 12 bis 24 Stunden postoperativ verabreicht, während die Behandlung mit Enoxaparin 9 bis 15 Stunden vor der Operation begonnen wurde. Sowohl Apixaban als auch Enoxaparin wurden über 32 -38 Tage in der Studie ADVANCE-3 und über 10 - 14 Tage in der Studie ADVANCE-2 verabreicht.

Entsprechend der Anamnesen der Patienten in der Studienpopulation für ADVANCE-3 und ADVANCE-2 (8.464 Patienten) hatten 46% Hypertonie, 10% hatten Hyperlipidämie, 9% Diabetes und 8% eine koronare Herzerkrankung.

Apixaban zeigte eine statistisch überlegene Reduktion im primären Endpunkt (ein kombinierter Endpunkt mit allen VTE/Tod jeglicher Ursache) und im Endpunkt mit schwerer VTE (ein kombinierter Endpunkt mit proximaler tiefer Venenthrombose, nicht tödlicher Lungenembolie und VTE-bedingtem Tod) im Vergleich zu Enoxaparin sowohl nach elektiver Hüftgelenks- als auch nach elektiver Kniegelenkserersatzoperation (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase III-Zulassungsstudien

| Studie                                              | ADVANCE-3 (Hüfte)    |                   |          | ADVANCE-2 (Knie)     |                   |          |
|-----------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------|----------------------|-------------------|----------|
| Studienmedikation                                   | Apixaban             | Enoxaparin        | p-Wert   | Apixaban             | Enoxaparin        | p-Wert   |
| Dosis                                               | 2,5 mg p.o.          | 40 mg s.c.        |          | 2,5 mg p.o.          | 40 mg s.c.        |          |
| Dauer der Behandlung                                | 2 x täglich          | 1 x täglich       |          | 2 x täglich          | 1 x täglich       |          |
|                                                     | 35 ± 3 Tage          | 35 ± 3 Tage       |          | 12 ± 2 Tage          | 12 ± 2 Tage       |          |
| Alle VTE/Tod jeglicher Ursache                      |                      |                   |          |                      |                   |          |
| Anzahl der Ereignisse/<br>Patienten<br>Ereignisrate | 27/1.949<br>1,39%    | 74/1.917<br>3,86% | < 0,0001 | 147/976<br>15,06%    | 243/997<br>24,37% | < 0,0001 |
| Relatives Risiko<br>95%-KI                          | 0,36<br>(0,22; 0,54) |                   |          | 0,62<br>(0,51; 0,74) |                   |          |
| Schwere VTE                                         |                      |                   |          |                      |                   |          |
| Anzahl der Ereignisse/<br>Patienten<br>Ereignisrate | 10/2.199<br>0,45%    | 25/2.195<br>1,14% | 0,0107   | 13/1.195<br>1,09%    | 26/1.199<br>2,17% | 0,0373   |
| Relatives Risiko<br>95%-KI                          | 0,40<br>(0,15; 0,80) |                   |          | 0,50<br>(0,26; 0,97) |                   |          |

Die Sicherheitsendpunkte „Schwere Blutungen (Kombination von schweren und von klinisch relevanten nicht schweren (CRNM/Clinically Relevant Non-Major) Blutungen) und "Alle Blutungen" zeigten ähnliche Raten für mit Apixaban 2,5 mg behandelte Patienten im Vergleich zu jenen mit

Enoxaparin 40 mg (siehe Tabelle 5). Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

Tabelle 5: Ergebnisse für Blutungen in Phase III-Zulassungsstudien\*

|                                                   | <b>ADVANCE-3</b>                                      |                                                        | <b>ADVANCE-2</b>                                      |                                                     |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                   | Apixaban<br>2,5 mg p.o. 2 x<br>täglich<br>35 ± 3 Tage | Enoxaparin<br>40 mg s.c. 1 x<br>täglich<br>35 ± 3 Tage | Apixaban<br>2,5 mg p.o. 2 x<br>täglich<br>12 ± 2 Tage | Enoxaparin<br>40 mg s.c. 1 x täglich<br>12 ± 2 Tage |
| Alle behandelten Patienten                        | n = 2.673                                             | n = 2.659                                              | n = 1.501                                             | n = 1.508                                           |
| <b>Gesamte Behandlungsphase<sup>1</sup></b>       |                                                       |                                                        |                                                       |                                                     |
| schwer                                            | 22 (0,8%)                                             | 18 (0,7%)                                              | 9 (0,6%)                                              | 14 (0,9%)                                           |
| tödlich                                           | 0                                                     | 0                                                      | 0                                                     | 0                                                   |
| schwer + CRNM                                     | 129 (4,8%)                                            | 134 (5,0%)                                             | 53 (3,5%)                                             | 72 (4,8%)                                           |
| Alle                                              | 313 (11,7%)                                           | 334 (12,6%)                                            | 104 (6,9%)                                            | 126 (8,4%)                                          |
| <b>Postoperative Behandlungsphase<sup>2</sup></b> |                                                       |                                                        |                                                       |                                                     |
| schwer                                            | 9 (0,3%)                                              | 11 (0,4%)                                              | 4 (0,3%)                                              | 9 (0,6%)                                            |
| tödlich                                           | 0                                                     | 0                                                      | 0                                                     | 0                                                   |
| schwer + CRNM                                     | 96 (3,6%)                                             | 115 (4,3%)                                             | 41 (2,7%)                                             | 56 (3,7%)                                           |
| Alle                                              | 261 (9,8%)                                            | 293 (11,0%)                                            | 89 (5,9%)                                             | 103 (6,8%)                                          |

\* Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

<sup>1</sup> Umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Dosis von Enoxaparin auftraten (präoperativ)

<sup>2</sup> Umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Dosis von Apixaban auftraten (postoperativ)

Die Gesamtinzidenz von Blutungen, Anämie und erhöhten Transaminasen (z.B. ALT-Spiegel) war in den Phase II- und Phase III-Studien bei Patienten mit elektivem Hüft- und Kniegelenkserersatz unter Apixaban zahlenmäßig geringer als unter Enoxaparin.

In der Studie zur Kniegelenkserersatztherapie wurden im Apixaban-Arm während des vorgesehenen Behandlungszeitraums 4 Fälle von Lungenembolie diagnostiziert im Vergleich zu keinem Fall im Enoxaparin-Arm. Es kann keine Erklärung für die höhere Anzahl der Lungenembolien gegeben werden.

#### Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf)

Im klinischen Entwicklungsprogramm (ARISTOTLE: Apixaban versus Warfarin, AVERROES: Apixaban versus ASS) wurden insgesamt 23.799 Patienten, davon 11.927 zu Apixaban, randomisiert. Das klinische Entwicklungsprogramm wurde geplant zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren, wie z.B.:

- Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Anamnese
- Alter ≥ 75 Jahren
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).

#### ARISTOTLE STUDIE

In die ARISTOTLE Studie wurden insgesamt 18.201 Patienten randomisiert, um doppelblind entweder 2 x täglich 5 mg Apixaban (oder bei bestimmten Patienten [4,7%] 2 x täglich 2,5 mg, siehe Abschnitt 4.2) oder Warfarin (Ziel-INR im Bereich von 2,0-3,0) zu erhalten. Im Mittel erhielten die Patienten über 20 Monate ihre Studienmedikation. Das mittlere Alter betrug 69,1 Jahre, der mittlere CHADS<sub>2</sub>-Score 2,1 und 18,9% der Patienten hatten einen Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Apixaban war Warfarin in dieser Studie bezüglich der Reduktion des primären Endpunktes, der Verhinderung von Schlaganfällen (hämorrhagisch oder ischämisch) und systemische Embolien statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern in der ARISTOTLE Studie

|                                       | <b>Apixaban<br/>N=9.120<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>Warfarin<br/>N=9.081<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>Hazard Ratio<br/>(95% KI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Schlaganfall oder systemische Embolie | 212 (1,27)                                 | 265 (1,60)                                 | 0,79 (0,66; 0,95)                | 0,0114        |
| Schlaganfall                          |                                            |                                            |                                  |               |
| Ischämisch oder nicht spezifiziert    | 162 (0,97)                                 | 175 (1,05)                                 | 0,92 (0,74; 1,13)                |               |
| Hämorrhagisch                         | 40 (0,24)                                  | 78 (0,47)                                  | 0,51 (0,35; 0,75)                |               |
| Systemische Embolie                   | 15 (0,09)                                  | 17 (0,10)                                  | 0,87 (0,44; 1,75)                |               |

Bei den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 66% der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2 bis 3), (TTR time in therapeutic range).

Apixaban reduzierte das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien gegenüber Warfarin in allen Untergruppen, die entsprechend der TTR in den Zentren gebildet wurden. Für die Zentren in der höchsten TTR-Quartile war die Hazard Ratio von Apixaban gegenüber Warfarin 0,73 (95% KI, 0,38 - 1,40).

Die wichtigsten sekundären Endpunkte (schwere Blutungen und Tod jeglicher Ursache) wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Statistisch signifikante Überlegenheit konnte auch für die wichtigsten sekundären Endpunkte (schwere Blutungen und Tod jeglicher Ursache) belegt werden (siehe Tabelle 7). Mit verbesserter INR-Kontrolle verringert sich die beobachtete Überlegenheit von Apixaban versus Warfarin in Bezug auf Tod jeglicher Ursache.

Tabelle 7: Sekundäre Endpunkte bei Patienten mit Vorhofflimmern in der ARISTOTLE Studie

|                          | <b>Apixaban<br/>N = 9.088<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>Warfarin<br/>N = 9.052<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>Hazard Ratio<br/>(95% KI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <b>Blutungen</b>         |                                              |                                              |                                  |               |
| schwer*                  | 327 (2,13)                                   | 462 (3,09)                                   | 0,69 (0,60; 0,80)                | < 0,0001      |
| tödlich                  | 10 (0,06)                                    | 37 (0,24)                                    |                                  |               |
| intrakranial             | 52 (0,33)                                    | 122 (0,80)                                   |                                  |               |
| schwer + CRNM            | 613 (4,07)                                   | 877 (6,01)                                   | 0,68 (0,61; 0,75)                | < 0,0001      |
| Alle                     | 2.356 (18,1)                                 | 3.060 (25,8)                                 | 0,71 (0,68; 0,75)                | < 0,0001      |
| <b>Weitere Endpunkte</b> |                                              |                                              |                                  |               |
| Tod jeglicher Ursache    | 603 (3,52)                                   | 669 (3,94)                                   | 0,89 (0,80; 1,00)                | 0,0465        |
| Myokard-Infarkt          | 90 (0,53)                                    | 102 (0,61)                                   | 0,88 (0,66; 1,17)                |               |

\* schwere Blutungen, definiert nach International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Kriterien.

Die Gesamt-Abbruchrate auf Grund von Nebenwirkungen in der ARISTOTLE Studie war 1,8% für Apixaban und 2,6% für Warfarin.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten Untergruppen, einschließlich CHADS<sub>2</sub>-Score, Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Status der Nierenfunktion, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese und Diabetes waren konsistent zu den primären Wirksamkeitsergebnissen der gesamten in der Studie untersuchten Population.

Die Inzidenz schwerer (gem. ISTH) gastrointestinaler Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts und Rektalblutungen) betrug 0,76%/Jahr in der Apixaban-Gruppe und 0,86%/Jahr in der Warfarin-Gruppe.

Das Auftreten schwerer Blutungen in vorab festgelegten Untergruppen, einschließlich CHADS<sub>2</sub>-Score, Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Status der Nierenfunktion, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese und Diabetes war konsistent zu den Sicherheitsergebnissen der gesamten in der Studie untersuchten Population.

#### AVERROES STUDIE

In die AVERROES Studie wurden insgesamt 5.598 Patienten, die nach Beurteilung der behandelnden Ärzte für VKA ungeeignet waren, randomisiert, um doppelblind entweder 2 x täglich 5 mg Apixaban (oder bei bestimmten Patienten [6,4%] 2 x täglich 2,5 mg, siehe Abschnitt 4.2) oder ASS zu erhalten. Entsprechend der Entscheidung der behandelnden Ärzte wurden einmal täglich 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) oder 324 mg (6,6%) gegeben. Im Mittel erhielten die Patienten über 14 Monate ihre Studienmedikation. Das mittlere Alter betrug 69,9 Jahre, der mittlere CHADS<sub>2</sub>-Score 2,0 und 13,6% der Patienten hatten einen Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Häufige Gründe für die Einschätzung, dass Patienten für eine VKA-Therapie ungeeignet sind, waren Unmöglichkeit oder Unwahrscheinlichkeit die INR-Werte an den vorgegebenen Terminen zu erheben (42,6%), die Weigerung der Patienten VKA einzunehmen (37,4%), ein CHADS<sub>2</sub>-Score = 1 und keine Empfehlung des Arztes einer VKA-Therapie (21,3%), mangelndes Vertrauen der Ärzte, dass die Patienten die Anweisungen zu VKA-Therapie einhalten (15,0%) und die Schwierigkeit/erwartete Schwierigkeit den Patienten im Falle einer dringend notwendigen Dosierungsänderung zu erreichen (11,7%).

Die AVERROES Studie wurde vom unabhängigen Data Monitoring Committee nach eindeutiger Evidenz für eine Verringerung für das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei annehmbarem Sicherheitsprofil vorzeitig abgebrochen.

Die Gesamt-Abbruchrate auf Grund von Nebenwirkungen in der AVERROES Studie war 1,5% für Apixaban und 1,3% für ASS.

Apixaban war ASS in dieser Studie bezüglich der Reduktion des primären Endpunktes, der Verhinderung von Schlaganfällen (hämorrhagisch, ischämisch oder nicht spezifiziert) und systemischen Embolien, statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern in der AVERROES Studie

|                                                                              | <b>Apixaban<br/>N = 2.807<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>ASS<br/>N = 2.791<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>Hazard Ratio<br/>(95% KI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Schlaganfall oder systemische Embolie                                        | 51 (1,62)                                    | 113 (3,63)                              | 0,45 (0,32; 0,62)                | < 0,0001      |
| Schlaganfall                                                                 |                                              |                                         |                                  |               |
| Ischämisch oder nicht spezifiziert                                           | 43 (1,37)                                    | 97 (3,11)                               | 0,44 (0,31; 0,63)                |               |
| Hämorrhagisch                                                                | 6 (0,19)                                     | 9 (0,28)                                | 0,67 (0,24; 1,88)                |               |
| Systemische Embolie                                                          | 2 (0,06)                                     | 13 (0,41)                               | 0,15 (0,03; 0,68)                |               |
| Schlaganfall oder systemische Embolie, Myokard-Infarkt oder vaskulärer Tod*† | 132 (4,21)                                   | 197 (6,35)                              | 0,66 (0,53; 0,83)                | 0,003         |
| Myokard-Infarkt                                                              | 24 (0,76)                                    | 28 (0,89)                               | 0,86 (0,50; 1,48)                |               |
| vaskulärer Tod                                                               | 84 (2,65)                                    | 96 (3,03)                               | 0,87 (0,65; 1,17)                |               |
| Tod jeglicher Ursache†                                                       | 111 (3,51)                                   | 140 (4,42)                              | 0,79 (0,62; 1,02)                | 0,068         |

\*getestet an Hand einer vorab festgelegten sequentiellen Test Strategie, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten.

† Sekundärer Endpunkt.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz schwerer Blutungen zwischen Apixaban und ASS (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Blutungsereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern in der AVERROES Studie

|                | <b>Apixaban<br/>N = 2.798<br/>n(%/Jahr)</b> | <b>ASS<br/>N = 2.780<br/>n (%/Jahr)</b> | <b>Hazard Ratio (95% KI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|---------------|
| schwer*        | 45 (1,41)                                   | 29 (0,92)                               | 1,54 (0,96; 2,45)            | 0,0716        |
| tödlich        | 5 (0,16)                                    | 5 (0,16)                                |                              |               |
| intrakranial   | 11 (0,34)                                   | 11 (0,35)                               |                              |               |
| schwer + CRNM† | 140 (4,46)                                  | 101 (3,24)                              | 1,38 (1,07; 1,78)            | 0,0144        |
| Alle           | 325 (10,85)                                 | 250 (8,32)                              | 1,30 (1,10; 1,53)            | 0,0017        |

\* schwere Blutungen, definiert nach International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Kriterien.

† klinisch relevante, nicht schwere Blutung (CRNM/Clinically Relevant Non-Major)

#### Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

EMANATE, eine offene, multizentrische Studie, schloss 1500 Patienten ein, die entweder nicht oder weniger als 48 Stunden mit oralen Antikoagulanzen vorbehandelt waren und für die eine Kardioversion für NVAf geplant waren. Die Patienten wurden 1:1 zu Apixaban oder zu Heparin/VKA zur Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen randomisiert. Eine elektrische und/oder medikamentöse Kardioversion wurde nach mindestens 5 Dosen von 5 mg zweimal täglich Apixaban (oder 2,5 mg zweimal täglich bei ausgewählten Patienten, siehe Abschnitt 4.2) oder, wenn eine frühere Kardioversion erforderlich war, mindestens 2 Stunden nach einer 10 mg-Aufsättigungsdosis (5 mg-Aufsättigungsdosis bei ausgewählten Patienten, siehe Abschnitt 4.2), durchgeführt. In der Apixaban-Gruppe erhielten 342 Patienten eine Aufsättigungsdosis (331 Patienten erhielten die 10 mg-Dosis und 11 Patienten erhielten die 5 mg-Dosis).

Es gab keine Schlaganfälle (0%) in der Apixaban-Gruppe (n = 753) und 6 (0,80%) Schlaganfälle in der Heparin/VKA-Gruppe (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). Tod jeglicher Ursache trat bei 2 Patienten (0,27%) in der Apixaban-Gruppe und 1 Patient (0,13%) in der Heparin/VKA-Gruppe auf. Es wurden keine systemischen Embolieereignisse berichtet.

Schwere Blutungen und CRNM-Blutungsereignisse traten bei 3 (0,41%) bzw. 11 (1,50%) Patienten in der Apixaban-Gruppe auf, verglichen mit 6 (0,83%) und 13 (1,80%) Patienten in der Heparin/VKA-Gruppe.

Diese explorative Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung mit Apixaban und Heparin/VKA im Rahmen einer Kardioversion.

#### Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)

Im klinischen Studienprogramm (AMPLIFY: Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin, AMPLIFY-EXT: Apixaban vs. Placebo) sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der Behandlung von TVT und/oder LE (AMPLIFY) sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE im Anschluss an eine 6 bis 12 monatige antikoagulatorische Behandlung von TVT und/oder LE (AMPLIFY-EXT) nachgewiesen werden. Beide Studien waren randomisierte, in Parallelgruppen aufgeteilte, doppelblinde, multinationale Studien mit Patienten mit symptomatischer proximaler TVT oder symptomatischer LE. Die wichtigsten Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden von einem unabhängigen Komitee verblindet beurteilt.

#### AMPLIFY-Studie

In die AMPLIFY-Studie wurden insgesamt 5.395 Patienten randomisiert, um entweder 6 Monate Apixaban (7 Tage 2x täglich oral 10 mg, gefolgt von 2x täglich 5 mg oral) oder Enoxaparin (1 mg/kg 2x täglich s.c. für mind. 5 Tage; bis der INR  $\geq$  2 ist) und Warfarin (Ziel-INR im Bereich von 2,0-3,0) zu erhalten.

Das mittlere Alter betrug 56,9 Jahre und 89,8% der randomisierten Patienten hatten unprovozierte VTE-Ereignisse.

Bei den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 60,9% der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2,0 bis 3,0). Apixaban reduzierte das Wiederauftreten von symptomatischem VTE/ VTE-bedingtem Tod in allen Untergruppen, die entsprechend der TTR (time in therapeutic range) in den Zentren gebildet wurden. Für die Zentren in der höchsten TTR-Quartile war die Hazard Ratio von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin 0,79 (95% KI, 0,39 - 1,61).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Apixaban im primären Endpunkt (bestätigtes Wiederauftreten von symptomatischer VTE [nicht-tödlicher TVT oder nicht-tödlicher LE] oder VTE-bedingter Tod) der Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin nicht unterlegen war (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der AMPLIFY-Studie

|                                             | <b>Apixaban</b><br><b>N=2.609</b><br><b>n (%)</b> | <b>Enoxaparin/<br/>Warfarin</b><br><b>N=2.635</b><br><b>n (%)</b> | <b>Relatives Risiko</b><br><b>(95% KI)</b> |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| VTE oder VTE-bedingter Tod                  | 59 (2,3)                                          | 71 (2,7)                                                          | 0,84 (0,60; 1,18)*                         |
| TVT                                         | 20 (0,7)                                          | 33 (1,2)                                                          |                                            |
| LE                                          | 27 (1,0)                                          | 23 (0,9)                                                          |                                            |
| VTE-bedingter Tod                           | 12 (0,4)                                          | 15 (0,6)                                                          |                                            |
| VTE oder Tod jeglicher Ursache              | 84 (3,2)                                          | 104 (4,0)                                                         | 0,82 (0,61; 1,08)                          |
| VTE oder Kardiovaskulär-bedingter Tod       | 61 (2,3)                                          | 77 (2,9)                                                          | 0,80 (0,57; 1,11)                          |
| VTE, VTE-bedingter Tod oder schwere Blutung | 73 (2,8)                                          | 118 (4,5)                                                         | 0,62 (0,47; 0,83)                          |

\* Nicht-unterlegen im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin (p-Wert <0.0001)

Die Wirksamkeit von Apixaban in der initialen Behandlung einer venösen Thromboembolie war konsistent zwischen Patienten, die entweder wegen einer LE [Relatives Risiko 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] oder wegen einer TVT [Relatives Risiko 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)] behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten Untergruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Status der Nierenfunktion, Ausprägung der LE zu Beginn, Lokalisation des TVT-Thrombus und vorheriger Heparin-Anwendung waren generell konsistent.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen. Apixaban war Enoxaparin/Warfarin in dieser Studie im primären Sicherheitsendpunkt signifikant überlegen [Relatives Risiko 0,31; 95% CI (0,17; 0,55), p-Wert <0,0001] (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse für Blutungen in der AMPLIFY-Studie

|               | <b>Apixaban</b><br><b>N=2.676</b><br><b>n (%)</b> | <b>Enoxaparin/<br/>Warfarin</b><br><b>N=2.689</b><br><b>n (%)</b> | <b>Relatives Risiko</b><br><b>(95% KI)</b> |
|---------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| schwer        | 15 (0,6)                                          | 49 (1,8)                                                          | 0,31 (0,17; 0,55)                          |
| schwer + CRNM | 115 (4,3)                                         | 261 (9,7)                                                         | 0,44 (0,36; 0,55)                          |
| leicht        | 313 (11,7)                                        | 505 (18,8)                                                        | 0,62 (0,54; 0,70)                          |
| Alle          | 402 (15,0)                                        | 676 (25,1)                                                        | 0,59 (0,53; 0,66)                          |

Bestätigte schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen (CRNM/Clinically Relevant Non-Major) in allen Körperbereichen waren generell seltener in der Apixaban-Gruppe als in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe. Bestätigte schwere gastrointestinale Blutungen (nach ISTH) traten bei 6 (0,2%) der Apixaban-behandelten Patienten und bei 17 (0,6%) der Enoxaparin/Warfarin-behandelten Patienten auf.

### AMPLIFY-EXT-Studie

In der AMPLIFY-EXT-Studie wurden insgesamt 2.482 Patienten, die eine 6 bis 12 monatige initiale antikoagulatorische Behandlung beendet hatten, randomisiert, um entweder Apixaban 2,5 mg (2x täglich oral), Apixaban 5 mg (2x täglich oral) oder Placebo für 12 Monate zu erhalten. Davon haben 836 Patienten (33,7%) bereits an der AMPLIFY-Studie teilgenommen bevor sie in die AMPLIFY-EXT-Studie eingeschlossen wurden.

Das mittlere Alter betrug 56,7 Jahre und 91,7% der randomisierten Patienten hatten unprovizierte VTE-Ereignisse.

In dieser Studie waren beide Apixaban-Dosierungen dem Placebo im primären Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder Tod jeglicher Ursache statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der AMPLIFY-EXT-Studie

|                                                                   | <b>Apixaban</b>           | <b>Apixaban</b>           | <b>Placebo</b> | <b>Relatives Risiko (95% KI)</b>   |                                    |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                   | <b>2,5 mg<br/>(N=840)</b> | <b>5,0 mg<br/>(N=813)</b> | <b>(N=829)</b> | <b>Apix 2,5 mg<br/>vs. Placebo</b> | <b>Apix 5,0 mg<br/>vs. Placebo</b> |
|                                                                   | n (%)                     |                           |                |                                    |                                    |
| rezidivierende<br>VTE oder Tod<br>jeglicher<br>Ursache            | 19 (2,3)                  | 14 (1,7)                  | 77 (9,3)       | 0,24<br>(0,15; 0,40) <sup>‡</sup>  | 0,19<br>(0,11; 0,33) <sup>‡</sup>  |
| TVT*                                                              | 6 (0,7)                   | 7 (0,9)                   | 53 (6,4)       |                                    |                                    |
| LE*                                                               | 7 (0,8)                   | 4 (0,5)                   | 13 (1,6)       |                                    |                                    |
| Tod<br>jeglicher<br>Ursache                                       | 6 (0,7)                   | 3 (0,4)                   | 11 (1,3)       |                                    |                                    |
| rezidivierende<br>VTE oder<br>VTE-<br>bedingter Tod               | 14 (1,7)                  | 14 (1,7)                  | 73 (8,8)       | 0,19<br>(0,11; 0,33)               | 0,20<br>(0,11; 0,34)               |
| rezidivierende<br>VTE oder<br>Kardiovaskulä<br>r-bedingter<br>Tod | 14 (1,7)                  | 14 (1,7)                  | 76 (9,2)       | 0,18<br>(0,10; 0,32)               | 0,19<br>(0,11; 0,33)               |
| nicht-tödliche<br>TVT <sup>†</sup>                                | 6 (0,7)                   | 8 (1,0)                   | 53 (6,4)       | 0,11<br>(0,05; 0,26)               | 0,15<br>(0,07; 0,32)               |
| nicht-tödliche<br>LE <sup>†</sup>                                 | 8 (1,0)                   | 4 (0,5)                   | 15 (1,8)       | 0,51<br>(0,22; 1,21)               | 0,27<br>(0,09; 0,80)               |
| VTE-<br>bedingter Tod                                             | 2 (0,2)                   | 3 (0,4)                   | 7 (0,8)        | 0,28<br>(0,06; 1,37)               | 0,45<br>(0,12; 1,71)               |

<sup>‡</sup> p-Wert <0,0001

\* Bei Patienten mit mehr als einem Ereignis des zusammengesetzten Endpunktes wurde nur das erste Ereignis gezählt (z.B. wenn ein Patient zuerst ein TVT, dann eine LE erlitt, wurde nur die TVT gezählt)

<sup>†</sup> Individuelle Patienten konnten mehrere Ereignisse erleiden und werden damit in beiden Kategorien gezählt.

Die Wirksamkeit von Apixaban in der Prophylaxe von rezidivierenden VTE war konsistent in vorab festgelegten Untergruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und Status der Nierenfunktion.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen während der Behandlungsphase. In dieser Studie war das Auftreten von schweren Blutungen in beiden Apixaban-Dosierungen nicht statistisch unterschiedlich zu Placebo. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von schweren + CRNM-Blutungen, leichten Blutungen oder allen Blutungen zwischen dem Apixaban 2,5 mg Arm und dem Placebo-Arm (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse für Blutungen in der AMPLIFY-EXT-Studie

|                  | <b>Apixaban</b>          | <b>Apixaban</b>          | <b>Placebo</b> | <b>Relatives Risiko (95% KI)</b>  |                                   |
|------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                  | <b>2,5 mg</b><br>(N=840) | <b>5,0 mg</b><br>(N=811) | (N=826)        | <b>Apix 2,5 mg</b><br>vs. Placebo | <b>Apix 5,0 mg</b><br>vs. Placebo |
|                  |                          | n (%)                    |                |                                   |                                   |
| schwer           | 2 (0,2)                  | 1 (0,1)                  | 4 (0,5)        | 0,49<br>(0,09; 2,64)              | 0,25<br>(0,03; 2,24)              |
| schwer +<br>CRNM | 27 (3,2)                 | 35 (4,3)                 | 22 (2,7)       | 1,20<br>(0,69; 2,10)              | 1,62<br>(0,96; 2,73)              |
| leicht           | 75 (8,9)                 | 98 (12,1)                | 58 (7,0)       | 1,26<br>(0,91; 1,75)              | 1,70<br>(1,25; 2,31)              |
| Alle             | 94 (11,2)                | 121 (14,9)               | 74 (9,0)       | 1,24<br>(0,93; 1,65)              | 1,65<br>(1,26; 2,16)              |

Bestätigte schwere gastrointestinale Blutungen (nach ISTH) traten bei 1 (0,1%) mit Apixaban 5mg (2x täglich)-behandelten Patienten, bei keinem mit Apixaban 2,5mg (2x täglich)-behandelten Patienten und bei 1 (0,1%) mit Placebo-behandelten Patienten auf.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eliquis eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei venöser und arterieller Embolie und Thrombose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosierungen bis zu 10 mg etwa 50%. Apixaban wird rasch resorbiert und die maximale Konzentration ( $C_{\max}$ ) wird 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung keinen Einfluss auf die AUC oder die  $C_{\max}$  von Apixaban. Apixaban kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Apixaban zeigt bei oraler Gabe von bis zu 10 mg eine lineare Pharmakokinetik, wobei die Exposition proportional zur Dosis zunimmt. Bei Dosen  $\geq 25$  mg zeigt Apixaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit. Die Expositionsparameter für Apixaban zeigen eine geringe bis mäßige Variabilität, die sich in einer intraindividuellen und interindividuellen Variabilität mit einem VK von ca. 20% bzw. ca. 30% äußert.

Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen und in 30 ml Wasser gelösten 5 mg Tabletten, war die Exposition vergleichbar mit derjenigen Exposition nach Einnahme von 2 ganzen 5 mg Tabletten. Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen 5 mg Tabletten mit 30 g Apfelmus, waren  $C_{\max}$  um 21% und AUC um 16% geringer als nach

Einnahme von 2 ganzen 5 mg Tabletten. Die verringerte Exposition wird nicht als klinisch relevant angesehen.

Nach der Verabreichung einer zerstoßenen 5 mg Apixaban Tablette, welche in 60 ml D5W gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition wie sie in anderen klinischen Studien zu sehen war, in welchen gesunde Probanden eine einzelne 5 mg Apixaban Tabletten-Dosis einnahmen.

In Anbetracht des vorhersagbaren, Dosis-proportionalen pharmakokinetischen Profils von Apixaban sind die Resultate zur Bioverfügbarkeit aus den durchgeführten Studien auch auf niedrigere Apixaban-Dosen übertragbar.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen beträgt etwa 87%. Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) liegt bei etwa 21 Liter.

#### Biotransformation und Elimination

Apixaban hat mehrere Eliminationswege. Beim Menschen wurden etwa 25% der verabreichten Dosis von Apixaban in Form von Metaboliten wieder gefunden, der Großteil davon in den Fäzes. Die renale Ausscheidung von Apixaban macht etwa 27% der Gesamt-Clearance aus. Zusätzliche Beiträge durch biliäre und direkte intestinale Ausscheidung wurden in klinischen und nichtklinischen Studien festgestellt.

Die Gesamt-Clearance von Apixaban beträgt etwa 3,3 l/h und die Halbwertszeit rund 12 Stunden.

O-Demethylierung und Hydroxylierung an der 3-Oxopiperidiny-Gruppe sind die Hauptwege der Biotransformation. Apixaban wird im Wesentlichen über CYP3A4/5 und in geringerem Umfang von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2J2 metabolisiert. Unverändertes Apixaban ist beim Menschen die wichtigste Wirkstoffkomponente im Plasma, ohne dass wirksame Metaboliten im Blut zirkulieren. Apixaban ist Substrat der Transportproteine P-gp und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Maximalkonzentration von Apixaban. Messungen der Kreatinin-Clearance ergaben eine Korrelation zwischen Abnahme der Nierenfunktion und der Zunahme der Apixaban-Exposition. Bei leichter (Kreatinin-Clearance 51 - 80 ml/min), mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) bzw. schwerer (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung waren die Plasmakonzentrationen von Apixaban im Vergleich zu Personen mit normaler Kreatinin-Clearance um 16%, 29% bzw. 44% erhöht. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatte keinen erkennbaren Effekt auf das Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von Apixaban und der Anti-FXa-Aktivität.

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie zum Vergleich von 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A Score 5 [n = 6] und Score 6 [n = 2]) und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B Score 7 [n = 6] und Score 8 [n = 2]) mit 16 gesunden Kontrollpersonen war die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach einer Einzeldosis von 5 mg Apixaban bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht verändert. Die Veränderungen der Anti-Faktor Xa-Aktivität und der INR waren bei Personen mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Personen vergleichbar.

### Ältere Patienten

Ältere Patienten (> 65 Jahre) zeigten höhere Plasmakonzentrationen als jüngere Patienten, wobei die mittleren AUC-Werte etwa 32% höher lagen und keine Unterschiede im  $C_{max}$ -Wert.

### Geschlecht

Die Apixaban-Exposition war bei Frauen um etwa 18% höher als bei Männern.

### Ethnische Zugehörigkeit

Die Ergebnisse für alle Phase I-Studien zeigten keinen erkennbaren Unterschied in der Pharmakokinetik von Apixaban zwischen Personen weißer Hautfarbe/Kaukasiern, Asiaten und Personen schwarzer Hautfarbe/Afroamerikanern. Die Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Studie bei Patienten, die Apixaban erhielten, standen generell in Einklang mit den Phase I-Ergebnissen.

### Körpergewicht

Im Vergleich zur Apixaban-Exposition bei Personen mit einem Körpergewicht von 65 bis 85 kg war ein Körpergewicht von > 120 kg mit einer um etwa 30% geringeren Exposition verbunden und ein Körpergewicht von < 50 kg war mit einer um etwa 30% höheren Exposition verbunden.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen den Apixaban-Plasmakonzentrationen und verschiedenen PD-Endpunkten (Anti-Faktor Xa-Aktivität, INR, PT, aPTT) wurde über einen breiten Dosisbereich (0,5 - 50 mg) untersucht. Die Beziehung zwischen der Apixaban-Plasmakonzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität konnte am besten mit einem linearen Modell beschrieben werden. Die PK/PD Beziehung bei Patienten stimmte mit derjenigen bei gesunden Personen überein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung und juveniler Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die wichtigsten beobachteten Auswirkungen in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe standen in Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban auf Blutkoagulationsparameter. In den Toxizitätsstudien wurde eine geringe bis keine Blutungsneigung beobachtet. Da diese Beobachtung jedoch möglicherweise auf eine geringere Sensitivität der nicht-klinischen Spezies im Vergleich zum Menschen zurückzuführen ist, sollten diese Ergebnisse bei der Extrapolation auf den Menschen mit Vorsicht interpretiert werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen. Umkartons mit 10, 20, 60, 168 und 200 Filmtabletten.

Perforierte Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 60x1 und 100x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Januar 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.