1. Bezeichnung des Arzneimittels

Apixaban STADA® 5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 5 mg Filmtablette enthält 1,60 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette)

Pinkfarbene, ovale Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, einer durchschnittlichen Dicke von 4,4 mm ± 0,4 mm, einer Länge von 11 mm und einer Breite von 6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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 ≥75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥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 Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF)
Die empfohlene orale Dosis Apixaban ist 5 mg, 2× täglich eingenommen.

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

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

Behandlung von TVT und Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)
Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2× täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2× täglich 5 mg. Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 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 2× täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2× täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung (mit entweder 2× täglich Apixaban 5 mg oder einem anderen Antikoagulans) begonnen werden (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 5.1).

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

Vergessene Einnahme
Eine vergessene morgendliche Dosis sollte unverzüglich nach Feststellung des Versäumnisses eingenommen werden, und die Einnahme kann zusammen mit der abendlichen Dosis erfolgen. Eine vergessene abendliche Dosis darf nur am selben Abend eingenommen werden; der Patient sollte am nächsten Morgen nicht zwei Dosen einnehmen. Der Patient sollte die Einnahme der gewohnten Dosis zweimal täglich gemäß den Empfehlungen am Folgetag fortsetzen.

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

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

Ältere Patienten
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).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Empfehlungen:
- 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 ≥1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤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):
- 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 2× 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
Apixaban 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-Ami-

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung (VTEt)

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

notransferase (AST) >2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal; ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥1,5× ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban STADA® bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban STADA® sollten die Leberwerte bestimmt werden.

Körpergewicht
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).

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 Antikoagulanzien behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhofthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z.B. transösophageale Echokardiographie (TEE) oder Computertomographie (CT)) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen 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 Dosisregime 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 Antikoagulanzientherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

Patienten mit NVAF und akutem Koronarsyndrom (ACS) und/oder perkutaner Koronar-Intervention (PCI)
Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Apixaban-Behandlung in der für NVAF-Patienten empfohlenen Dosierung vor, wenn Apixaban in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit ACS und/oder PCI nach Erreichen der Hämostase angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4, 5.1).

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Apixaban STADA® sollte mit Wasser und kann unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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

Zerstoßene Apixaban STADA® Tabletten sind in Wasser, 5% Glucose in Wasser, 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 Antikoagulanzien, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzien (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 Antikoagulanzien müssen Patienten, die mit Apixaban 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 Apixaban 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 Antikoagulanzien kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Einnahme von Apixaban 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 Apixaban 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 Apixaban 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 (siehe Abschnitt 5.1).

In eine klinische Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und ACS und/oder PCI und einer geplanten Behandlungsdauer mit einem P2Y12-Inhibitor, mit oder ohne ASS, und einem oralen Antikoagulans (entweder Apixaban oder VKA) für 6 Monate eingeschlossen. Die gleichzeitige Anwendung von ASS erhöhte das Risiko für ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) schwere oder CRNM-Blutungen (klinisch relevant, nicht schwer) bei mit Apixaban behandelten Patienten von 16,4% pro Jahr auf 33,1% pro Jahr (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie mit Patienten mit hohem Risiko nach akutem Koronarsyndrom ohne Vorhofflimmern (gekennzeichnet durch mehrere kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten), die ASS oder ASS + Clopidogrel erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg des Risikos für schwere Blutungen (gemäß ISTH-Klassifikation) 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 (siehe Abschnitt 4.5).

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

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom
Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (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 Antikoagulanzien im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Operationen und invasive Eingriffe
Apixaban 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.

Apixaban 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 Apixaban 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 Apixaban nicht unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3. und 4.5).

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

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

Patienten mit aktiver Krebserkrankung
Patienten mit aktiver Krebserkrankung können ein hohes Risiko sowohl für venöse Thromboembolien als auch für Blutungen haben.
Wenn Apixaban zur Behandlung von TVT oder LE bei Krebspatienten in Erwägung gezogen wird, sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen das Risiko erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.3).

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 Apixaban 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, die niedrigere Dosis von 2 × 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 Apixaban mit ASS sollte bei älteren Patienten aufgrund eines potenziell 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
Apixaban 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 × ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 × ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.

Wechselwirkung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp)
Die Anwendung von Apixaban 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 Apixaban mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50% führen. 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 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.

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
Apixaban STADA® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Apixaban STADA® nicht einnehmen.

Apixaban STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

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 Apixaban 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. Amiodaron, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen, Chinidin, Verapamil), 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 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).

Antikoagulanzien, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI/SNRI und NSARs
Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzien kontraindiziert außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird (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. Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI, NSARs, ASS und/oder P2Y12-Inhibitoren mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Thrombozytenaggregationsinhibitoren (wie GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Dextran oder Sulfinpyrazon) oder Thrombolytika vor. Da solche Mittel das Blutungsrisiko erhöhen, wird die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Apixaban nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 µM) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 (IC_{50} > 20 µM). Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu 20 µM. 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 (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind 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. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Apixaban 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 4 Phase-III-Studien mit mehr als 15.000 Patienten untersucht: über 11.000 Patienten in NVAF-Studien und über 4.000 Patienten in VTEt-Studien. Die mittlere Exposition betrug dabei 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 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 (gemäß ISTH-Kriterien) gastrointestinaler Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts und Rektalblutungen) 0,76%/Jahr in der Apixaban-Gruppe. Die Inzidenz schwerer (gemäß 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) für NVAF und VTEt.

Die Anwendung von Apixaban 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 dem

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

anzuzeigen.

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 × täglich (bid) über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich (qd) über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen.

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 mitt-

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAF)	Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich *
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Gehirnblutung †	Gelegentlich	Selten

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAF)	Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)
Augenerkrankungen		
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen		
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Häufig	Gelegentlich
Intraabdominalblutung	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Epistaxis	Häufig	Häufig
Hämoptyse	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung der Atemwege	Selten	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig
Hämorrhoidalblutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung im Mundraum	Gelegentlich	Häufig
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Asparat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig	Häufig
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautauschlag	Gelegentlich	Häufig
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich
Erythema multiforme	Sehr selten	Nicht bekannt
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Muskel- und Bindegewebserkrankungen		
Muskelblutung	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Hämaturie	Häufig	Häufig
Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Blutung an der Applikationsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Untersuchungen		
Okkultes Blut positiv	Gelegentlich	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Kontusion	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
Traumatische Blutung	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).

lere 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 Apixaban, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungs-Assay, war in gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

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

Hämodialyse verringerte die Apixaban AUC um 14% bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (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 Thrombinpotenzial, 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 in Tabelle 3 dargestellt. 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.

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 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× täglich 5 mg Apixaban (oder bei bestimmten Patienten [4,7%] 2× 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.

Tabelle 3: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im *Steady State*

	Apixaban C_{max} (ng/ml)	**Apixaban C_{min} (ng/ml)**	**Apixaban maximale Anti-Faktor Xa-Aktivität (IE/ml)**	**Apixaban minimale Anti-Faktor Xa-Aktivität (IE/ml)**
	Median [5/95 Perzentile]			
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien: NVAF				
2,5 mg 2× täglich *	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2× 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× täglich	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2× täglich	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2× 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

Das mittlere Alter betrug 69,1 Jahre, der mittlere CHADS2-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 systemischen Embolien statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 4).

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 5). Mit verbesserter INR-Kontrolle verringert sich die beobachtete Überlegenheit von Apixaban versus Warfarin in Bezug auf Tod jeglicher Ursache.

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 CHADS2-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 (gemäß 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 CHADS2-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 × täglich 5 mg Apixaban (oder bei bestimmten Patienten [6,4%] 2 × 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 CHADS2-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 CHADS2-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 6 auf Seite 9).

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz schwerer Blutungen zwischen Apixaban und ASS (siehe Tabelle 7 auf Seite 9).

NVAF-Patienten mit ACS und/oder PCI

In die AUGUSTUS-Studie, eine offene, randomisierte, kontrollierte 2 × 2-faktorielle Studie, wurden 4.614 Patienten mit NVAF, die ACS (43%) hatten und/oder bei denen eine PCI (56%) durchgeführt wurde, eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem P2Y12-Inhibitor (Clopidogrel: 90,3%), der gemäß dem lokalen Behandlungsstandard verschrieben wurde.

Die Patienten wurden bis zu 14 Tage nach ACS und/oder PCI randomisiert und erhielten entweder Apixaban 5 mg zweimal täglich (2,5 mg zweimal täglich, wenn zwei oder mehr der Dosisreduktionskriterien erfüllt waren; 4,2% erhielten die niedrigere Dosis) oder VKA und außerdem entweder ASS (81 mg einmal täglich) oder Placebo. Das mittlere Alter betrug 69,9 Jahre, 94% der randomisierten Patienten hatten einen CHA2DS2-VASc Score > 2 und 47% hatten einen HAS-BLED Score > 3. Bei den Patienten in der Warfarin-Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 56% der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2 – 3),

Tabelle 4: Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern in der ARISTOTLE Studie

	Apixaban N = 9.120 n (%/Jahr)	Warfarin N = 9.081 n (%/Jahr)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
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)	

Tabelle 5: Sekundäre Endpunkte bei Patienten mit Vorhofflimmern in der ARISTOTLE Studie

	Apixaban N = 9.088 n (%/Jahr)	Warfarin N = 9.052 n (%/Jahr)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Blutungen				
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
Weitere Endpunkte				
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.

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

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

	Apixaban N = 2.807 n (%/Jahr)	ASS N = 2.791 n (%/Jahr)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
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 sequenziellen Test-Strategie, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten.

† Sekundärer Endpunkt.

Tabelle 7: Blutungsereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern in der AVERROES Studie

	Apixaban N = 2.798 n (%/Jahr)	ASS N = 2.780 n (%/Jahr)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
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)

(TTR time in therapeutic range), wobei 32% der Zeit unter TTR und 12% über TTR lagen.

Das Hauptziel von AUGUSTUS war die Bewertung der Sicherheit; der primäre Endpunkt waren schwere oder CRNM-Blutungen (gemäß ISTH). Im Vergleich Apixaban und VKA trat der primäre Sicherheitsendpunkt schwere oder CRNM-Blutung (ISTH) zu Monat 6 bei 241 Patienten (10,5%) im Apixaban-Arm und bei 332 Patienten (14,7%) im VKA-Arm auf (HR = 0,69, 95% KI: 0,58, 0,82; p-Wert 2-seitig p <0,0001 für Nichtunterlegenheit und p <0,0001 für Überlegenheit). Für VKA zeigten zusätzliche Analysen unter Verwendung von TTR-Untergruppen, dass die höchste Blutungsrate mit dem niedrigsten Quartil der TTR assoziiert war. Die Blutungsrate war zwischen Apixaban und dem höchsten Quartil der TTR ähnlich.
Im Vergleich ASS und Placebo trat der primäre Sicherheitsendpunkt schwere oder CRNM-Blutungen (ISTH) zu Monat 6 bei 367 Patienten (16,1%) im ASS-Arm und bei 204 Patienten (9,0%) im Placebo-Arm auf (HR = 1,88, 95% KI: 1,58, 2,23; p-Wert 2-seitig p <0,0001).

Betrachtet man allein die mit Apixaban behandelten Patienten, so traten bei 157 Patienten im ASS-Arm (13,7%) und bei 84 Patienten im Placebo-Arm (7,4%) schwere oder CRNM-Blutungen auf. Betrachtet man allein die mit VKA behandelten Patienten, so traten bei 208 Patienten im ASS-Arm (18,5%) und bei 122 Patienten im Placebo-Arm (10,8%) schwere oder CRNM-Blutungen auf.

Andere Behandlungseffekte wurden als sekundäre Endpunkte der Studie mit kombinierten Endpunkten ausgewertet.
Im Vergleich Apixaban und VKA trat der kombinierte Endpunkt Tod oder Re-Hospitalisierung bei 541 Patienten im Apixaban-Arm (23,5%) und 632 Patienten im VKA-Arm (27,4%) auf. Der zusammengesetzte Endpunkt Tod oder ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder dringende Revaskularisation) trat bei 170 Patienten im Apixaban-Arm (7,4%) und bei 182 Patienten im VKA-Arm (7,9%) auf.
Im Vergleich ASS und Placebo trat der kombinierte Endpunkt Tod oder Re-Hospitalisierung bei 604 Patienten im ASS-Arm (26,2%) und bei 569 Patienten im Placebo-Arm (24,7%) auf. Der zusammengesetzte Endpunkt Tod oder ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder dringende Revaskularisation) trat bei 163 Patienten im ASS-Arm (7,1%) und bei 189 Patienten im Placebo-Arm (8,2%) auf.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

EMANATE, eine offene, multizentrische Studie, schloss 1.500 Patienten ein, die entweder nicht oder weniger als 48 Stunden mit oralen Antikoagulanzien 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% KI 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 2× täglich oral 10 mg, gefolgt von 2× täglich 5 mg oral) oder Enoxaparin (1 mg/kg 2× täglich s.c. für

mind. 5 Tage; bis der INR ≥ 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 8).

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% KI (0,17; 0,55), p-Wert < 0,0001] (siehe Tabelle 9).

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 (2 × täglich oral), Apixaban 5 mg (2 × 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 unprovozierte VTE-Ereignisse.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der AMPLIFY-Studie

	Apixaban N = 2.609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2.635 n (%)	Relatives Risiko (95% KI)
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)

Tabelle 9: Ergebnisse für Blutungen in der AMPLIFY-Studie

	Apixaban N = 2.676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2.689 n (%)	Relatives Risiko (95% KI)
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)

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 10 auf Seite 11).

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 11 auf Seite 11).

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Apixaban enthält, 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 ≥ 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 5% Glucose in Wasser gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition, wie sie in anderen klinischen Studien zu

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der AMPLIFY-EXT-Studie

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatives Risiko (95% KI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg vs. Placebo	Apix 5,0 mg vs. Placebo
	n (%)				
Rezidivierende VTE oder Tod jeglicher Ursache	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0.24 (0,15, 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
TVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Tod jeglicher Ursache	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rezidivierende VTE oder kardiovaskulär bedingter Tod	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
nicht-tödliche TVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
nicht-tödliche LE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-bedingter Tod	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ 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)

† Individuelle Patienten konnten mehrere Ereignisse erleiden und werden damit in beiden Kategorien gezählt.

Tabelle 11: Ergebnisse für Blutungen in der AMPLIFY-EXT-Studie

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

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 (Vss) 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 wiedergefunden, 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 Halbwertzeit rund 12 Stunden.

O-Demethylierung und Hydroxylierung an der 3-Oxopiperidinyl-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).

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 bestanden.

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.

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 Potenzial, 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 nichtklinischen Spezies im Vergleich zum Menschen zurückzuführen ist, sollten diese Ergebnisse bei der Extrapolation auf den Menschen mit Vorsicht interpretiert werden.

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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Docusat-Natrium
Poly(vinylacetat-co-1-vinylazepan-2-on)-graft-polyethylenglycol
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 572)

Filmüberzug (Opadry II pink 32F240034):
Hypromellose (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

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

Aluminium-PVC/PE/PVdC-Blisterpackungen mit 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168 und 200 Filmtabletten.
Perforierte Aluminium-PVC/PE/PVdC-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 14 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 100 × 1, 168 × 1 und 200 × 1 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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

2205180.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juli 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. Juni 2026

10. Stand der Information

Oktober 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin